

L'allergia all'uovo

C. ALESSANDRI, M. CALVANI JR.

EGG ALLERGY

Egg is one of the most important allergen in childhood feeding. The pathogenic mechanism in egg allergy is immediate, type I, IgE-mediated hypersensitivity, although other mechanisms are possible. The aim of this review is to point out that diagnosis of egg protein allergy is mainly clinical and double-blind placebo-controlled food challenge is nowadays the gold standard. Although reference values for prick test and sIgE have been proposed, which can foretell symptoms in groups of egg sensitive children, these values are not so accurate for a single diagnosis, since they mainly refer to children with atopic dermatitis, and to specific ranges of age. Children with atopic dermatitis can show allergy at the first egg ingestion, as for cow milk allergy, because the sensitization may happen in utero or through breast milk. The only available therapy in case of egg allergy is the complete removal of hen egg from the child's diet, yet considering cross-reaction with other birds' eggs, while cross-reaction with poultry and/or other birds' meat has been signalled only in 5% of cases. From this review it is clear how egg allergic children can be vaccinated against measles-mumps rubella.

Key words: Egg - Allergy - Food.

L'uovo di gallina è un alimento a elevato valore nutrizionale e proprio per questo

Pervenuto il 21 Settembre 2005.
Accettato il 6 Aprile 2006.

Indirizzo per la richiesta di estratti: Dott.ssa C. Alessandri,
Piazza Volsinio 7, 00199. E-mail: claudia.alessandri@fastweb.it

*Divisione Pediatrica, Ambulatorio Allergologico
Ospedale S. Camillo de Lellis, Roma*

viene generalmente introdotto nella dieta prima del compimento del 1° anno di vita; per il pediatra costituisce un alimento importante e, al tempo stesso, temuto perché le sue proteine sono causa frequente di sensibilizzazione e allergia alimentare¹.

Scopo del presente articolo è sottolineare, alla luce della più recente letteratura, le varie problematiche che possono presentarsi in relazione all'allergia all'uovo, cercando di definire l'accuratezza diagnostica dei test clinici e di laboratorio.

Cenni di epidemiologia

La prevalenza dell'allergia all'uovo varia nei diversi studi dall'1,6% nei bambini di 2,5 anni² al 35% in quelli con allergia alimentare³, giungendo al 73% nei bambini con dermatite atopica (DA)⁴ per poi ridiscendere al 12% negli adulti⁵.

Nella nostra esperienza, in una casistica selezionata di pazienti pediatriche da 1 a 17 anni affluite presso più centri allergologici di Roma, la prevalenza dell'allergia è risultata del 5,7% per il bianco e del 3,9% per il rosso del-

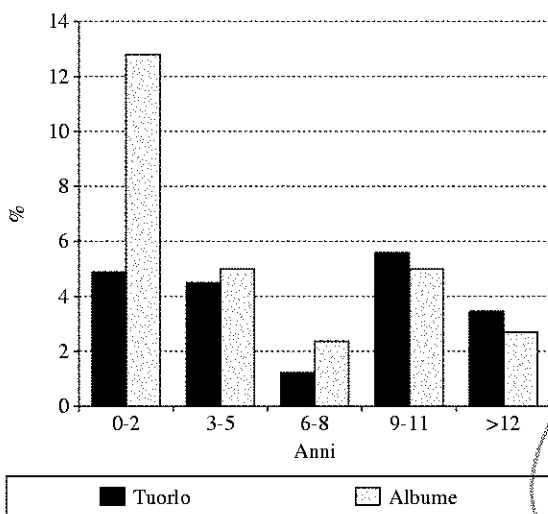


Figura 1. — Prevalenza di sensibilizzazione alimentare all'uovo in una casistica di 973 bambini afferiti in ambulatori allergologici del Lazio (AaPAL group). Il numero di bambini testati era 973 per l'albume e 678 per il tuorlo.

l'uovo. La prevalenza delle cutisensibilizzazioni per l'albume decresce significativamente con l'età, dal 25% dei pazienti pediatrici di età 0-2 anni al 2% di quelli con età superiore ai 12 anni ($P < 0,001$). Lo stesso trend, invece, non è evidente per le cutisensibilizzazioni per il tuorlo dell'uovo ($P = ns$), che sono presenti in tutte le fasce di età (Figura 1).

Gli allergeni

L'albume è il principale responsabile di reazioni allergiche, pur esistendo, comunque, reattività crociata con il tuorlo⁶.

Di seguito vengono elencate le proteine allergizzanti dell'uovo.

— L'ovomucoide (Gal d 1)⁷, maggiormente presente nell'albume⁸, è il maggiore allergene dell'uovo^{2, 9-11}. Resiste al calore e agli enzimi acidi e proteolitici secreti durante la digestione¹²⁻¹⁴.

— L'ovalbumina (Gal d 2)⁷ è la seconda tra le proteine allergizzanti dell'albume; anch'essa è abbastanza termostabile e resistente agli agenti acidi^{15, 16}.

— L'ovotransferrina (Gal d III)⁷ o conalbumina.

— Il lisozima (Gal d IV)⁷ viene usato da alcune popolazioni come conservante¹⁷ e in Europa lo si aggiunge come additivo a farmaci e ad alcuni formaggi a pasta dura per prevenire la formazione di colonie batteriche¹⁸. È descritta, *in vitro*, reattività crociata tra lisozima e l' α -lattalbumina¹⁹.

— L' α -livetina (Gal d V)⁷ o siero albumina del pollo, presente nel tuorlo e nella carne del pollo, perde solo parzialmente il suo potere allergizzante se sottoposta a cottura; è responsabile della reattività crociata tra la carne del pollo e la forfora degli uccelli domestici²⁰.

— Le immunoglobuline (Gal d IgY)⁷ sono contenute nell'uovo e hanno potere allergizzante²¹.

Le proprietà antigeniche dell'uovo di gallina vengono condivise dalle uova di altre specie aviarie: oca, piccione, tacchino, gabbiano, papera²² e quaglia²³.

Il valore della sensibilizzazione allergica

Nella prima infanzia la sensibilizzazione all'uovo rappresenta un precoce marcatore di atopia più attendibile del dosaggio delle IgE totali nel siero^{24, 25}.

Un radio allergeo sorbent test (RAST), positivo per l'uovo all'età di 9 mesi, ha una specificità del 32% e una predittività del 96% nei confronti di manifestazioni cliniche di allergia all'età di 18 mesi specialmente per futuri sintomi respiratori²⁶.

I bambini sensibilizzati all'uovo hanno maggiore incidenza di allergia al latte e al pesce, maggiore possibilità di rinite allergica, più elevato numero di IgE totali e più frequente sensibilizzazione agli acari della polvere^{27, 28}.

La sensibilizzazione, oltre che per ingestione, può avvenire attraverso la placenta²⁹⁻³¹, il latte materno^{32, 33}, l'inalazione di piccole quantità di allergene presenti in cucina o perfino presenti sui pavimenti delle scuole³⁴.

I quadri clinici

L'uovo può causare sintomi cutanei (DA, orticaria-angioedema), gastrointestinali (do-

TABELLA I. — *Sintomi causati dall'allergia all'uovo.*

Cute	Apparato gastrointestinale	Apparato respiratorio	Sintomi sistemici
Eritema, prurito Sindrome orticaria-angioedema Orticaria da contatto	Dolore addominale Nausea Vomito Diarrea Sindrome allergica orale	Rino-congiuntivite Edema della laringe Asma	Shock anafilattico
Dermatite atopica	Colite ulcerativa Enteropatia proteino disperdente	Egg bird syndrome	

lore addominale, nausea, vomito, diarrea, enteropatia proteino disperdente^{35, 36}, colite ulcerativa (è stato descritto un unico caso, in un adulto)³⁷, respiratori, generalmente non isolati, ma associati ad altre manifestazioni di tipo cutaneo e/o digestivo in soggetti particolarmente sensibili³⁸ o shock anafilattico³⁹ (Tabella I). Possono insorgere sintomi allergici, anche generalizzati, per semplice contatto cutaneo⁴⁰; ma circa il 25% dei pazienti con orticaria, dopo contatto con uovo, può non avere sintomi al momento dell'ingestione dell'uovo, in quanto gli epitopi dell'ovomucoide, riconosciuti a livello cutaneo, verrebbero degradati dal tubo gastroenterico⁴¹. Piuttosto raramente l'uovo è causa di orticaria cronica⁴² o di sindrome allergica orale^{43, 44}, mentre è frequentemente responsabile di DA, risalendo a 90 anni fa la prima descrizione di questa correlazione⁴⁵. In alcuni casi la DA migliora con l'eliminazione dell'uovo dalla dieta⁴⁶, come è stato confermato attraverso studi controllati randomizzati⁴⁷⁻⁴⁹.

La "bird-egg syndrome", caratterizzata da asma con o senza rinocongiuntivite e sintomi gastrointestinali, compare in pazienti sensibilizzati per via inalatoria alle proteine aviarie (piume, escrementi, siero, carne) che successivamente si sensibilizzano all'uovo a causa della presenza di una proteina, l' α -livetina, contenuta sia nell'uovo sia nelle proteine aviarie.

La sindrome, non frequente nell'infanzia, mostra, in quest'epoca, delle peculiarità: la tolleranza non viene sempre raggiunta e, a volte, la sensibilizzazione all'uovo precede quella respiratoria (egg-bird syndrome)^{50, 51}.

La diagnosi

La diagnosi di allergia all'uovo, come per tutte le allergie alimentari, è clinica, basandosi sull'anamnesi, sull'esame obiettivo, sulla regressione della sintomatologia dopo esclusione dell'uovo dalla dieta e sulla sua successiva comparsa dopo un test di scatenamento.

In particolare devono essere ricercate:

- 1) La storia familiare o personale di atopia, ponendo molta attenzione alla presenza di una DA.
- 2) L'intervallo di tempo intercorso tra l'assunzione dell'uovo e la comparsa dei sintomi, la data dell'ultima reazione, l'età del bambino in cui è avvenuta la prima reazione⁵².
- 3) La quantità di uovo ingerita.
- 4) La qualità dell'uovo (albume-tuorlo/cotto-crudo).
- 5) Analoghe manifestazioni per precedenti assunzioni (riproducibilità dei sintomi).
- 6) La presenza di cofattori in grado di indurre la comparsa dei sintomi.
- 7) La descrizione dei sintomi: rinite, orticaria, eczema, tosse, asma, vomito, diarrea, dolore addominale.

In caso di reazione immediata, l'anamnesi ha un alto valore predittivo, specialmente se l'uovo è stato assunto come alimento isolato, mentre la determinazione delle IgE specifiche (IgEs), mediante skin prick test (SPT) o RAST, pur rappresentando un utile strumento per la diagnosi, indica solo sensibilizzazione, non necessariamente allergia.

TABELLA II. — Sensibilità, specificità, valore predittivo e rapporto di verosimiglianza del prick test per il bianco dell'uovo comparate al DBPCFC.

Autore	N. soggetti	Età mediana	Pomfo	Reattivo	Sensibilità × albumine %	Specificità × albumine %	VPP%	VPN%	RV+	RV-
3 mm										
Monti ⁵³	107	6 mesi		Neo-Abellò Diagnostic, Madrid, Spain	87	85,7	92,6	77	6,1	0,14
Boyano ⁵⁴	81	16 mesi		Estratto bianco uovo crudo glicerinato 10 mg/ml	97	71	93	86	3,3	0,04
Caffarelli ³²	33	24 mesi		Bayropharm, Milano, Italia	92	57	61	92	2,1	0,14
Sponik ⁵⁵	39	<2 anni		Dome-Hollister-Stier, Spokane, WA, USA	75	\$	\$	\$	\$	\$
	72	36,2 mesi (1,1-1,54)			70	\$	\$	\$	2,8	\$
Sampson ⁴	39	5,2 anni (0,6-17,9)		Greer Laboratories, Lenoir, NC	98	53	85	90	2,08	0,03
4 mm										
Monti ⁵³	107	6 mesi			62,5	91,4	93,7	54,2	7,2	0,4
Sponik ⁵⁵	121	36,2 mesi			75	\$	\$	\$	3,1	
Eigenmann ⁵⁶	58	\$			98	61	85	93	2,5	0,03
5 mm										
Sponik ⁵⁵	39	<2 anni			100	\$	\$	\$	7,3	\$
Monti ⁵³	107	6 mesi			100	48	100	37,2	1,21	0
Hill ⁵⁷		<24 mesi			100	62	100	42	2,6	0
7 mm										
Sponik ⁵⁵	121	36,2 mesi			100	\$	\$	\$	∞	\$
Hill ⁵⁷	820	>24 mesi		Dome-Hollister-Stier, Spokane, WA, USA	100	52	100	29	2,8	0
13 mm										
Niggemann ⁵⁸	118	≤16 anni			\$	\$	95	\$	\$	\$
		17,8 mm			\$	\$	99	\$	\$	\$

\$) Dato non fornito dal lavoro.

I test diagnostici

Prick test

La positività dei prick test per l'uovo (il pomfo, per essere positivo, deve avere un diametro di almeno 3 mm più grande rispetto al controllo negativo) ha un valore predittivo positivo (VPP) nei confronti della reattività clinica che varia proporzionalmente ai millimetri del pomfo dal 61% al 100%, a seconda dell'età dei bambini dei vari studi condotti in letteratura, mentre la negatività del prick test, indicando la mancanza di IgEs per l'alimento, ha un potere predittivo più elevato, che oscilla tra il 36% e il 100% ^{4, 32, 53-58} (Tabella II).

Tuttavia il valore predittivo di un test dipende dalla prevalenza della malattia nella popolazione in esame, pertanto, quando la prevalenza dell'allergia alimentare è molto

alta, ci si può aspettare che il VPP sia migliore e che il valore predittivo negativo (VPN) sia significativamente peggiore di quello ottenuto in una popolazione in cui la sensibilizzazione alimentare sia molto meno frequente ⁵⁹.

Per superare questo ostacolo, si ricorre al calcolo del rapporto di verosimiglianza (RV). RV indica la probabilità che un determinato test sia positivo tra le persone affette da una malattia diviso la probabilità che risulti positivo tra quelle senza la malattia e non è influenzato dalla prevalenza della malattia nella popolazione presa in esame (Tabella II). Valori di RV+ superiori a 10 e di RV- inferiori a 0,1 indicano che i risultati dello studio possono essere trasferiti alla propria popolazione senza timore di una grande variazione.

Vari Autori, inoltre, hanno cercato di definire, in popolazioni pediatriche di età diver-

sa, se esista corrispondenza tra il diametro del pomfo e la positività del test di scatenamento, allo scopo di ridurre il numero di bambini da sottoporre a questa lunga e potenzialmente pericolosa procedura diagnostica ⁵³⁻⁵⁸.

Non esiste ancora, però, un cut-off applicabile alla popolazione generale, come si può comprendere osservando la variabile sensibilità, specificità e i valori predittivi del prick test per il bianco dell'uovo illustrati nella Tabella II, molto diversi nei vari studi comparsi in letteratura da cui risulta evidente come i cut-off si modificano con l'età e con il tempo.

Dalla letteratura, inoltre, emergono dati che, senza dubbio, ci inducono alla riflessione e alla cautela:

- a 6 mesi d'età, la negatività del prick test per l'uovo, in lattanti atopici, che non lo hanno mai mangiato, non preclude una successiva sensibilizzazione ad esso, pur continuando a non assumerlo, con comparsa di prick ≥ 5 mm e test di provocazione orale (TPO) positivo a 18 mesi ⁶⁰;

- il 67,3% dei bambini di 6 mesi ³² (di cui circa il 90% cutipositivo alle proteine dell'uovo) e il 60% di quelli di 24 mesi, affetti da DA, ha manifestato sintomi di allergia alla prima assunzione dell'uovo ⁵³;

- le conclusioni degli studi riguardanti l'allergia all'uovo, difficilmente possono essere applicati alla popolazione generale, poiché non va dimenticato che:

- a) la potenza dei vari estratti allergenici, forniti da ditte diverse, non è comparabile;

- b) è stato dimostrato che l'uso dell'alimento fresco per eseguire il test cutaneo ne aumenta la sensibilità e la specificità nei confronti del TPO in doppio cieco ⁶¹;

- c) gli studi hanno preso in considerazione fasce di età differenti;

- d) nell'effettuare i test cutanei possono essere state usate metodiche diverse;

- e) la tolleranza clinica alle proteine dell'uovo compare a 3 anni in circa 1/3 dei bambini, anche se persiste la positività dei test cutanei, e ciò potrebbe aumentare il numero dei falsi positivi.

IgE specifiche nel siero

Il grado di positività dei test cutanei (prick test) o di laboratorio (IgEs), in assenza di storia clinica, non sempre predice l'entità delle reazioni allergiche e, a volte, può esserci dissociazione tra i 2 tipi di test. Per giustificare questo apparente paradosso Hill ⁵⁷ asserisce che esistono 2 pool di IgEs: quelle circolanti e quelle adese ai tessuti, legate ai basofili e ai mastociti. L'equilibrio tra queste 2 popolazioni sarebbe a favore delle IgE tissutali fino a raggiungimento della loro saturazione, a scapito della diminuzione delle IgE totali circolanti. Ciò potrebbe giustificare l'eventuale dissociazione tra l'entità della risposta al prick test e al CAP: i pazienti con grave sintomatologia persistente sono quelli con IgEs elevate e intensa reattività cutanea ⁶⁰.

Diversi studi hanno cercato di individuare dei valori di IgEs in grado di predire la reattività clinica, ma questi valori variano da studio a studio, anche considerando solo una stretta fascia d'età compresa tra i 6 mesi e i 2 anni.

La Tabella III illustra la sensibilità, la predittività, il rapporto di verosimiglianza delle IgEs per l'uovo determinate con la metodica del uniCAP system Pharmacia ^{4, 53, 54, 62-64}.

Sampson *et al.* hanno paragonato i risultati dei prick test e delle IgEs con il TPO in una popolazione di bambini affetti da DA e hanno rilevato come le IgEs abbiano una minore sensibilità rispetto al prick; solamente valori di IgEs per l'albumine riferibili a una terza classe o più garantiscono una sensibilità simile a quella del prick test ⁶⁵. Sempre secondo questi Autori un cut-off pari a 6 kUA/l di IgEs per l'albumine ha un VPP maggiore del 95% in grado di far evitare la necessità di eseguire un TPO, mentre scende al 90% per valori intorno alle 2 kUA/l; per valori inferiori alle 0,6 kUA/l la probabilità di avere tolleranza al test di esposizione è maggiore del 90% ⁶⁶.

La soglia decisionale di IgEs per l'uovo proposta da Celik-Bilgili ⁶³ (gruppo di Niggemann), intorno alle 13 kU/l in bambini con età uguale o inferiore ai 16 anni (VPP del 95%), è quasi il doppio di quella proposta da Sampson (6 kUA/l) ⁴.

TABELLA III. — Sensibilità, predittività, rapporto di verosimiglianza delle IgE specifiche per il bianco dell'uovo (uniCAP system Pharmacia) comparate al DBPCFC.

	Casi	Età (media)	CAP kUA/L	Storia	Sensibilità (%)	Specificità (%)	Valore predittivo positivo (%)	Valore predittivo negativo (%)	RV+	RV-
Monti ⁵³	107	6 mesi	>99	DA	100	16,6	100	36,8	1,19	0
Roehr ⁶²	98	13 mesi	17,5	uovo mai ingerito						
				DA						
				RI		28	100	100	52	28
0,72				RR		20	100	100	64	20
0,8										
Boyano ⁵⁴	81	16 mesi	0,35	Sintomi dopo uovo	91	77	94	68	2,75	0,11
Celik-Bilgili ⁶³	227	≥16 anni	13							
			59				95			
Osterballe ⁶⁴	32	≤2 anni	0,35		82	75	90	61	3,28	0,24
		>2 anni	0,35	DA	100	63	75	100	2,70	0
		0,5-4,9 anni	0,35		90	50	75	75	1,8	1
		0,5-4,9 anni								
Sampson ⁴	196	5,2 anni (0,6-17,9)	0,35	DA	98	45	84	88	1,78	0,04
			6	allergia alimentare	72	90	>95		7,2	0,30

È importante sottolineare come il valore predittivo delle IgEs fornito da Sampson si basi su studi condotti in bambini affetti da DA di grado moderato-severo e non possa essere applicato ad altre manifestazioni cliniche dell'allergia.

Osterballe *et al.* ⁶⁴ notano che, nel gruppo di bambini da essi studiati, il cut-off di positività per l'uovo è differente rispetto a quello di altri bambini con età simile (età mediana 1,2 anni) studiati altrove ^{65,66} per cui giungono alla conclusione che non esistono valori soglia di IgEs.

Reibel *et al.* (gruppo di Niggemann) sostengono che un'anamnesi positiva per pregressa reazione all'uovo unita a valori di IgEs ≥3,50 kU/L deponga per la positività del test di provocazione (double-blind placebo-controlled food challenge, DBPCFC) nel 90% dei casi associandosi in modo significativo alla necessità di dover ricorrere a successiva medicazione per via parenterale (P=0,003) ⁶⁷.

Lo stesso gruppo sottolinea che bisognerebbe tendere a un VPP del 99% per evitare inutili diete (capiterebbero a 1 bambino su 20 in caso di VPP del 95%) e tale valore, secondo questi Autori, si raggiunge per IgEs di 59,2 kU/L, mentre, in una popolazione con

età media inferiore (≤1 anno), il cut-off delle IgEs deve essere di 89 kU/L per conferire a questo esame un VPP del 99%. Quest'ultimo valore sembra concordare con la predittività del 100% per i valori di IgEs >99 kU/L per l'albumina descritta da Monti *et al.* all'età di 6 mesi, che segnalano, comunque, la comparsa di reazioni anche per valori di IgEs <0,35 kU/L ⁵³.

Sicherer ⁶⁸ non trova correlazione tra le IgEs presenti nel siero e quantità di alimento in grado di indurre reazione (R_s da -0,07 a -0,4, P da 0,09 a 0,91) o tra IgEs e severità della reazione (R_s da 0,16 a 0,55; P da 0,007 a 0,56) e nota che i bambini affetti da DA, già di per sé hanno alti livelli di IgEs che potrebbero rendere poco chiara la relazione tra la concentrazione di IgEs per l'alimento e la dose di esso capace di provocare reazioni più o meno severe.

NOTE DI LABORATORIO

Esistono svariate metodiche semiautomatizzate e automatizzate per la ricerca delle IgE specifiche.

Il RAST è una metodica che si basa sulla marcatura di anti-IgE con impiego di sistemi antigene-fase solida. Successivamente sono state introdotte varianti immunoenzimatiche

TABELLA IV. — *Atopy patch test*.

Autore	Pazienti	Età	Sensibilità	Specificità	VPP%	VPN%	RV+	RV-
Stromberg ⁷⁵	141	2-4 anni (mediana 16 mesi)	71	97	96	73	23,6	0,3
Roehr ⁶²	98	2 mesi-11,2 anni (13 mesi mediana)	57	93	94	52	8,14	0,46
Niggemann ⁵⁸	75	4 mesi-12,5 anni (2,1 anni mediana)	55	95	93	60	11	0,47
Hansen ⁷⁶	10	10 mesi-8,4 anni (media 3,4 anni)	60	84-95	40-75	84-90	3,75-12	0,47-0,40
Giusti ⁷⁷	85	6 mesi-14 anni (5 anni mediana)	76,9	81,4	64,5	88,9	4,13	0,28

(ad esempio enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA), fondamentalmente analoghe alle precedenti ma con enzimi come marcatori al posto dei radioisotopi.

Nella metodica del CAP System Fluorescence enzyme immunoassay FEIA (Pharmacia) la fase solida è rappresentata da un carrier di cellulosa inserito in una capsula di materiale plastico che ne rende automatizzabile la distribuzione. Questa fase solida presenta un'elevatissima capacità di legame, circa 150 volte più elevata delle tradizionali. Ciò, insieme ad altre peculiari caratteristiche dell'Immuno-CAP, conferisce al sistema elevata velocità, precisione e riproducibilità, che contribuiscono a una superiore sensibilità e specificità del dosaggio. UniCAP 100 permette la determinazione quantitativa delle IgEs grazie alla diretta calibrazione contro il secondo Standard Internazionale di Riferimento WHO 75/502 per le immunoglobuline E. I risultati per le IgE specifiche sono espressi in kUA/l (0,35 - 100 kUA/l) riferibili a 6 classi (0,35, 0,7, 3,5, 17,5, 50 e 100 KU/l).

Questa metodica non viene influenzata dai livelli elevati di IgEs o di IgE totali, ha una bassissima reattività crociata con altre immunoglobuline e non interferisce con la presenza di IgGs. In generale, il RAST ha una più bassa sensibilità e una più alta specificità rispetto ai prick ⁶⁹, mentre l'UniCAP ha una più alta sensibilità rispetto al RAST ⁷⁰.

L'atopy patch test

L'atopy patch test (APT) è un test epicutaneo di ipersensibilità ritardata, la cui utilità è

stata confermata in caso di DA in soggetti con ipersensibilità a inalanti ⁷¹⁻⁷³, ma attualmente ancora in fase di studio in caso di allergia alimentare.

Si esegue apponendo sulla cute sana della regione dorsale, per 48 h, dei patch imbevuti con l'allergene (alimento sospetto). Le reazioni vengono classificate positive se entro 72 h compare una zona eritematosa con una chiara infiltrazione.

Si suppone che l'allergene, penetrato attraverso la cute, si leghi al recettore FcRI per le IgE presente sulle cellule di Langerhans. Le cellule di Langerhans lo riconoscono e lo presentano alle cellule T. Le cellule T, con fenotipo Th2, proliferano e si dirigono nel punto in cui è stato applicato l'allergene iniziando la risposta infiammatoria con il rilascio di IL-4 e IL-5 ⁷⁴.

Nella Tabella IV vengono riassunti i valori di sensibilità e specificità, VPP, VPN, desunti dai dati riportati in letteratura ^{58, 62, 75-77} e vengono calcolati RV+, RV-, anche se non è stata standardizzata l'esatta metodica per eseguire il test (alimento liofilizzato/fresco/diluito) e interpretarlo. Isolauri *et al.*, in uno dei primi lavori comparsi in letteratura riguardanti la DA e l'APT con latte vaccino, adottava la seguente chiave di lettura: negativo, irritazione, eritema significativo (?+), eritema con edema o eczema (+) ⁷⁸.

Niggemann *et al.*, per quanto riguarda l'uovo, invece, classificano con (+) una zona eritematosa con leggera infiltrazione, (++) eritema e papule, (+++) eritema e vescicole, eseguendo il test applicando sulla cute un goccia di uovo fresco (albume e tuorlo) ^{62, 79}.

Stromberg, dopo aver applicato sulla cute

una miscela di acqua e uovo (0,2 ml di soluzione isotonica salina e 40 ml albume) classifica con (+) una zona eritematosa, (++) una zona eritematosa con infiltrazione palpabile, (+++) eritema, infiltrazione palpabile, eczema, considerando come positive solo le ultime due. L'età media dei bambini da lui studiati è inferiore ai 2 anni e nello studio include solo quelli con reazioni immediate all'uovo, senza DA ⁷⁵.

Hansen *et al.* usano uovo intero, diluito al 25% e al 50% con soluzione salina al 9%. La classificazione della risposta è simile a quella proposta da Niggemann e i risultati così ottenuti vengono paragonati a quelli che si otterrebbero interpretando l'APT in base alla classificazione di Isolauri e cioè considerando l'eritema come risposta positiva (2+). Si ottiene un aumento della sensibilità del test, ma anche una diminuzione della specificità per aumento di false reazioni positive. Sono gli unici Autori che usano nel loro studio 2 gruppi di controllo: uno composto da bambini senza allergia e senza DA (normali), l'altro formato da bambini con DA, che lo assumono senza problemi ⁷⁶.

Giusti e Seidenari preparano una mistura 2:1 di albume o rosso d'uovo in olio di vaselina applicandone circa 20 mg sulla cute e usano la seguente chiave di lettura: eritema ed edema=1, eritema, edema e poche papule=2, eritema, edema e papule che interessano la maggior parte dell'area sottoposta al patch=3, eritema, edema e papule che fuoriescono dal patch o presenza di vescicole=4. Le reazioni irritative o il semplice eritema senza infiltrazione non vengono considerate ⁷⁷.

Inoltre l'APT non sempre è perfettamente riproducibile nello stesso individuo ^{76,80} e l'età in cui viene eseguito può creare problemi in quanto secondo alcuni, ma non per tutti ⁷⁵, i migliori risultati si ottengono prima dei 2 anni ⁸¹.

Sono, pertanto, necessari ulteriori studi per validarne l'efficacia e, attualmente, l'APT per alimenti deve essere considerato come un semplice supporto diagnostico.

Il test del contatto cutaneo

Il test del contatto cutaneo o skin application food test (SAFT) studia l'orticaria acuta da

contatto IgE mediata provocata dall'applicazione epidermica dell'allergene.

Si esegue ponendo una piccola dose di cibo sulla cute della zona volare dell'avambraccio avvalendosi di una camera d'occlusione di 12 mm di diametro. L'alimento viene preparato nel modo in cui verrà consumato e si effettua la lettura dopo 15 e 30 min; la riproducibilità del test è $\geq 88\%$ ⁸².

Si attribuisce il seguente punteggio: 1 = nessuna reazione; 2 = eritema; 3 = eritema ed edema localizzato alla superficie della camera di occlusione; 4 = eritema ed edema al di fuori della camera di occlusione.

Secondo gli Autori che lo propongono il SAFT correla in modo significativo con il RAST o con il TPO nei bambini affetti da DA di età inferiore ai 4 anni ^{81, 83, 84}.

È stata attribuita al SAFT una sensibilità del 83% (19 su 23 soggetti testati), una specificità del 100% (41 su 41), un VPP del 100% (19 su 19), un VPN del 91% (RV+ = 83 e un RV- = 0,17).

Hansen *et al.* ritengono, invece, che il SAFT causi svariate reazioni false negative (sensibilità del 50% [4 soggetti su 8 testati]; specificità del 100% [20/20]; VPP 100% [4/4]; VPN 83% [20/24] paragonato all'APT che può dare invece falsi positivi (sensibilità del 60% [3/5]; specificità del 90% [18/20]). Entrambi i test possono causare reazione sistemica ⁷⁶.

Il test di provocazione

Il TPO è il cardine della diagnosi dell'allergia alimentare ^{65, 85, 86}.

COME SI ESEGUE

Può essere eseguito in aperto, in cieco o in doppio cieco contro placebo (DBPCFC). Nel TPO in aperto sia il paziente sia il medico sanno qual è l'alimento testato, nel TPO in cieco solo il medico conosce l'alimento somministrato, nel TPO in doppio cieco nè il medico nè il paziente conoscono l'alimento testato. L'alimento, in tal caso, viene liofilizzato e somministrato in capsule o, trattandosi di bambini, usato allo stato naturale, ma diluito in succo di frutta o formule latte a cui il bambino non è risultato allergico. Va

preferito l'uovo crudo, perché l'uovo cotto, pur conservando proprietà antigeniche, risulta meno allergizzante⁸⁷; oppure, per essere certi della completa tolleranza, il test andrebbe eseguito con l'uovo sia cotto sia crudo⁸⁸.

Al di sotto dei 3 anni d'età, il TPO può essere in aperto o in singolo cieco poiché poco probabilmente possono intercorrere fattori psicologici da parte del paziente a influenzarne l'esito.

Prima e durante l'esecuzione del TPO vanno monitorati la frequenza cardiaca, la pressione arteriosa, il picco di flusso espiratorio e qualsiasi modificazione del colorito della cute e delle mucose, calcolando inoltre il punteggio clinico per la DA (SCORAD) alla 8^a e alla 24^a h⁸⁹.

QUANDO SI ESEGUE

Il TPO deve essere eseguito in un momento di benessere, dopo una dieta di eliminazione senza uovo per almeno 7/14 giorni, che abbia chiaramente dimostrato la regressione della sintomatologia presentata dal paziente e dopo aver sospeso la somministrazione di farmaci in grado di ostacolare la comparsa di eventuali segni clinici (ad esempio anti-istaminici) a tempo debito. Il TPO non va effettuato in pazienti con recente storia di shock anafilattico o edema della glottide insorti dopo ingestione dell'uovo.

DOSE DEL TEST DI PROVOCAZIONE ORALE

Vengono definite "no observed adverse effect level" (NOAEL) la dose più alta di cibo in grado di non provocare una reazione avversa e "lowest observed adverse effect level" (LOAEL) la dose più bassa di alimento in grado di indurre reazione⁹⁰.

Alcuni Autori non hanno trovato correlazione tra il diametro del prick test o i livelli di IgEs, e la dose soglia di alimento in grado di indurre reazione^{64, 66, 88}; pochi studi sono stati condotti sulla NOAEL⁸⁹ e, chiaramente per motivi etici, nessuno sa esattamente definire se, oltre quella soglia, aumentando la dose, la reazione possa peggiorare.

Spergel *et al.*⁹¹ fanno notare come picco-

le dosi di alimento possano, già di per sé, provocare shock anafilattico ed è stato calcolato come una dose minima di albume (0,002 mg) possa causare una reazione in 1 su 1 000 000 di soggetti sensibilizzati, mentre 3, 4 mg la possono provocare in 1 soggetto su 100⁹². Ugualmente si sostiene che l'assunzione di 10 g (15 g nell'adulto) di cibo disidratato o 60-100 g o ml di alimento naturale indichino la tolleranza verso l'alimento⁹³.

TEMPI DEL TEST DI PROVOCAZIONE ORALE

Il tempo intercorrente tra le varie somministrazioni, dai 15 ai 90 min tra l'una e l'altra dose e la durata del periodo di osservazione in ambiente protetto al termine del test, dalle 2 alle 32 h differiscono da studio a studio.

Il TPO in doppio cieco viene effettuato in 2 tempi e spesso in giorni diversi: una volta si somministra il placebo, l'altra l'alimento sospetto o viceversa.

RISULTATI DEL TEST DI PROVOCAZIONE ORALE

Il test è positivo se entro 2 h dalla somministrazione dell'ultima dose, compaiono sintomi cutanei e/o respiratori e/o gastrointestinali. Qualora siano presenti unicamente sintomi soggettivi (dolore addominale, nausea, prurito) o DA, in cui la riacutizzazione della sintomatologia avviene generalmente dopo 48-72 h, si preferisce ricorrere al test di provocazione in doppio cieco.

Il test in doppio cieco conferma solo la metà delle sospette allergie alimentari⁴ e, se è negativo, va comunque ripetuto in aperto, sotto controllo clinico, per escludere possibili reazioni tardive.

Fa riflettere la possibilità che il 36% dei pazienti con TPO positivo all'uovo, se sottoposto a successivi test di provocazione, mostra un progressivo coinvolgimento di più organi a differenza dei pazienti con altre sensibilizzazioni alimentari, in cui l'organo interessato rimane sempre lo stesso⁹⁴.

Nella Tabella V viene fornita una revisione dei dati della letteratura^{32, 53-56, 62, 64, 66, 68, 89, 91, 94} sulle modalità d'esecuzione del TPO da parte dei vari Autori. Tutti gli Autori, per motivi etici, hanno interrotto il test alla compar-

TABELLA V. — *Modalità di test di provocazione con uovo.*

Autore	Anamnesi	Alimento	Intervallo tra dosi	Quantità	N. pazienti	TPO+ (%)
Monti ⁵³	Mai assunto DA	Uovo crudo intero	Senza intervallo	1 uovo crudo intero in 200 ml di latte	107	67,2% Aperto
Boyano ⁵⁴	Reazione alla 1° assunzione DA 50%	Albumi cotti (bolliti per 10'), poi crudo	ogni 90'	1° giorno: 1/8, 1/4 di albume; 2°, 3°, 4° giorno: 1/2 albume	81	69,6% Aperto
Caffarelli ³²	Mai assunto DA	Uovo liofilizzato, poi sodo Placebo: latte di soia o vaccino	ogni 20'	0,05-20 mg seguito da 1 uovo sodo	21	62% DBPCFC
Eigenmann ⁵⁶	DA Allergia alimentare	Uovo liofilizzato Placebo succo di frutta	In 60-90'	8-10 g	58	67% DBPCFC
Spork ⁵⁵	Allergia alimentare	Uovo bollito per 2'	Ogni 30' in più giorni	1° giorno: 1 goccia sul labbro, 1/8, 1/4, 1/2, 1 cucchiaino da tè ogni 30' 2° giorno: 1, 2 cucchiaini da tè ogni 30' (tutto l'albume) 3° giorno: 1 albume al di x1 settimana A casa il tuorlo	111	77% Aperto
Sampson ⁶⁶	Allergia alimentare DA 61%	10 g liofilizzato Placebo: latte o succo di frutta	In 90'	Non specificata	100	80% DBPCFC
Roehr ⁶²	DA Allergia alimentare	Uovo crudo	Ogni 20'	0,1; 0,3; 1; 3; 10; 30 ml	98	37% DBPCFC
Niggemann ⁹⁴	DA 92%	Uovo crudo		0,1; 0,3; 1; 3; 10; 30 ml	41	66% DBPCFC
Stromberg ⁷⁵	DA	Uovo crudo		1,5; 10; 50; 100 g	141	55% Aperto
Osterballe ⁶⁴	DA	Uovo crudo	Ogni 15'	0,011; 0,044; 0,25; 0,5; 1; 2,5; 5; 40 g	56	64% Aperto
Sicherer ⁶⁸	DA Allergia uovo già documentata	Uovo crudo	Ogni 15'	0,4; 0,8; 1,6 g x3 dosi; 2 g oppure 0,5 g, 1 g, 2 g x3, 2,5 g	267	100% DBPCFC
Spiegel ⁹¹	Allergia alimentare	Uovo crudo	Ogni 15-20'	0,5; 1; 2,5; 5; 10; 3; 60 g	299	50% Aperto
Morisset ⁸⁹	Allergia alimentare	Albumi cotti Placebo mele cotte, pure di patate	In 3 h ogni 20'	5, 10, 50, 200, 700 mg poi 10, 100, 500, 1 500, 5 000 mg poi 10, 20 g		50% Aperto

sa di sintomi immediati; pertanto non possiamo sapere se i sintomi, a causa di una maggiore quantità di alimento, avrebbero potuto essere più gravi; inoltre, dagli studi, sono stati esclusi i bambini con storia di shock anafilattico e quelli con IgEs particolarmente elevate, i cui genitori hanno rifiutato di partecipare e, quindi, quelli a maggior rischio ⁶⁸.

Analizzando i dati della letteratura ^{32, 53-55, 64, 68, 91}, si possono ricavare delle percentuali di comparsa di sintomi dopo TPO: sintomi

cutanei 77-88%, sintomi respiratori 12-40%, gastrointestinali 20-67% (Tabella VI).

Test labiale d'esposizione

Il test labiale di esposizione (labial food challenge, LFC) si esegue ponendo l'allergene sulla mucosa del labbro inferiore per 2 min. Il risultato si valuta dopo 20 min in base alla comparsa di sintomi ingravescenti: 1: labbro normale; 2: eritema del labbro; 3: eritema contiguo della guancia e del mento; 4:

TABELLA VI. — Sintomi causati dal test di provocazione orale.

	Monti ⁵³	Sporik ⁵⁵	Boyano ⁵⁴	Caffarelli ³²	Osterballe ⁹⁴	Sicherer ⁶⁸	Spergel ⁹¹
Cutanei	84,7	88	95	92	96	73	42
Gastrointestinali	37,5	20	28	9	—	61	15
Respiratori	18	15	21	9	5	47	4
Multisistemici	—	—	—	—	—	—	28
Shock anafilattico	—	—	—	—	—	—	10

edema del labbro con rinite e congiuntivite; 5: reazione sistemica. Un valore uguale o superiore a 3 viene considerato positivo ⁹⁵.

L'LCF viene consigliato nei bambini con storia di precedente reazione all'alimento o con intensa cutipositività o RAST elevati. Ha una specificità del 77% e, se positivo, per alcuni, potrebbe sostituire il DBPCFC ^{96, 97}.

La prognosi

L'allergia all'uovo viene superata più facilmente rispetto ad alimenti, quali il pesce o le arachidi, pertanto la prognosi dell'allergia all'uovo è buona e la maggioranza dei bambini perde la sensibilizzazione divenendo adulti ^{98, 99}.

La gravità dei sintomi che compaiono alla somministrazione dell'uovo sembra correlarsi con la prognosi, la probabilità di sviluppare tolleranza decresce con l'aumentare della gravità del quadro clinico ^{60, 100}; i bambini che hanno solo sintomi cutanei hanno, pertanto, prognosi migliore.

Il 24% dei pazienti perde la sensibilizzazione dopo 1, 2 anni di dieta di esclusione, il 32-44% dopo 3-4 anni, il 55% a 6 anni d'età ^{60, 97}.

Non è ancora del tutto chiaro, invece, se il diametro del pomfo o i livelli delle IgE totali correlino alla prognosi, poiché tale relazione emerge in alcuni studi ma non in altri ^{101, 102}.

Chi ha presentato shock anafilattico, con il tempo, può sviluppare tolleranza, anche se la metà dei pazienti che raggiunge la tolleranza continua a presentare test cutanei positivi. Lo sviluppo della tolleranza potrebbe essere influenzato dalla conformazione dell'allergene: i soggetti con sensibilizzazione persistente all'uovo producono IgE rivolte prevalentemente verso gli epitopi sequenziali

TABELLA VII. — Nomenclatura indicante la presenza di uovo negli alimenti.

- Albume
- Albumina d'uovo
- Bianco d'uovo
- Coagulanti
- E 1105 Lisozima
- E 322 Lecitine (possono essere di soia o di uovo)
- Emulsionanti
- Lisozima
- Livetina
- Ovoalbumina
- Ovomucina
- Ovomucoide
- Ovovitellina
- Rosso d'uovo
- Tuorlo
- Uovo in polvere
- Uovo intero
- Vitellina

dell'ovomucoide (maggior allergene dell'uovo), quelli che tendono a divenire tolleranti producono IgEs verso gli epitopi non sequenziali ^{15, 16}.

La dieta

Una volta confermata la diagnosi di allergia all'uovo, è necessario eliminarlo dalla dieta, anche se presente in tracce minime, escludendo le uova di altre specie e prestando, dunque, molta attenzione alle etichette che indicano la composizione dei cibi (Tabella VII).

È utile escludere dalla dieta anche la carne del pollo? L'allergia alla carne aviaria è poco comune, si manifesta specialmente nei pazienti che non sono allergici alle uova ^{103, 104} e ugualmente è infrequente la reattività crociata tra carne di pollo e uovo ¹⁰⁵, inferiore al 5%, descritta al momento solo nella egg

bird syndrome. Pertanto non è necessario eliminare la carne del pollo e degli altri volatili nei bambini allergici alle uova, a meno che non esista sensibilizzazione alle piume degli uccelli.

La desensibilizzazione orale

In letteratura sono recentemente compariti alcuni lavori in cui viene documentato il raggiungimento della tolleranza all'uovo tramite desensibilizzazione orale ¹⁰⁶. Lo scarso numero dei casi descritti, la mancanza di notizie precise riguardanti la storia clinica, l'andamento dei test di provocazione e della successiva desensibilizzazione non sono ancora sufficienti a far ritenere tale metodica sufficientemente sicura.

Uovo e vaccini

I vaccini per rosolia, morbillo, parotite, influenza, febbre gialla, tifo, rabbia potrebbero potenzialmente contenere proteine dell'uovo. Quello che ha suscitato maggiori polemiche e perplessità è, senza dubbio, il vaccino per il morbillo: in Italia, in alcuni bugiardini, se ne continua a sconsigliare l'uso nei soggetti allergici all'uovo, anche se il vaccino monovalente o trivalente per rosolia, morbillo, parotite, coltivato su fibroblasti di embrioni di pollo, non contiene quantità significative di proteine dell'uovo ¹⁰⁷. Pertanto i bambini allergici all'uovo hanno basso rischio di presentare allergia se vaccinati ¹⁰⁸ e le reazioni comunque descritte ^{109, 110} sono probabilmente dovute ad altre sostanze (neomicina, sorbitolo, gelatina) in esso presenti ^{111, 112}.

Nel 1997 il Comitato per le Malattie Infettive dell'Accademia Americana di Pediatria, in base al dato che i test cutanei eseguiti preventivamente con il vaccino sono inutili ¹¹³⁻¹¹⁵, ha consigliato, però, di trattenere per 90 min in osservazione, in ambiente idoneo a fronteggiare una reazione anafilattica, chi ha anamnesi positiva per pregressa grave reazione all'assunzione di uovo ¹¹⁶.

Il Comitato per le Malattie Infettive

dell'Accademia Americana di Pediatria raccomanda inoltre di somministrare il vaccino per l'influenza, nei bambini allergici all'uovo, solo dopo che test cutanei con il vaccino diluito siano risultati negativi, anche se è stato dimostrato che il vaccino anti-influenzale con concentrazione di proteine dell'uovo in una singola fiala inferiore a 1,2 µg/ml può essere iniettato senza problemi ¹¹⁵.

Conclusioni

In conclusione, alla luce di quanto esposto, riteniamo utile sottolineare le seguenti affermazioni:

1) La diagnosi di allergia all'uovo rimane ancora oggi essenzialmente una diagnosi clinica e il miglior test diagnostico è il test di scatenamento alimentare, da eseguirsi preferibilmente sotto osservazione medica, in ambiente protetto.

2) Con l'aumento della concentrazione delle IgEs nel siero, così come con l'incremento dell'intensità delle cutipositività per l'uovo, aumenta la probabilità di una reazione clinica, anche se, a tutt'oggi, non è disponibile un cut-off sicuramente predittivo di reazione clinica, mentre la concentrazione delle IgEs o il diametro del pomfo cutaneo non sembrano predire la gravità della reazione clinica.

3) Più del 60% dei bambini affetti da DA e con prick test positivo per l'uovo può presentare una reazione clinica alla prima ingestione dell'uovo.

4) Solo nel 5% dei bambini è presente reattività crociata tra uovo e carne di pollo e/o di altri volatili; pertanto, è sempre necessario verificare l'effettiva necessità di tale ulteriore restrizione dietetica.

5) L'uovo di gallina presenta reattività crociata con uova di altri uccelli che vanno rigorosamente evitate.

6) I bambini allergici all'uovo possono essere sottoposti alla vaccinazione contro morbillo-rosolia-parotite; solo quelli con pregresso shock anafilattico per l'uovo o con asma cronica necessitano di osservazione in ambiente ospedaliero.

Riassunto

L'uovo è uno degli alimenti più frequentemente causa di allergia in età pediatrica. Il meccanismo patogenetico dell'allergia all'uovo è costituito da una reazione IgE mediata di tipo I, anche se non possono essere esclusi altri meccanismi. Lo scopo di questa revisione è confermare come la diagnosi di allergia alle proteine dell'uovo sia essenzialmente clinica e come il test di provocazione orale in doppio cieco a tutt'oggi rimanga il gold standard per la diagnosi. Pur essendo stati proposti valori di riferimento per il prick test e per le IgE specifiche nel siero, in grado di predire la comparsa di sintomi clinici in svariati gruppi di soggetti sensibilizzati all'uovo, tali valori non hanno la stessa efficienza diagnostica nel singolo paziente, poiché si riferiscono prevalentemente a pazienti pediatrici affetti da dermatite atopica e a limitate fasce di età. I pazienti pediatrici affetti da dermatite atopica possono avere sintomi alla prima somministrazione dell'uovo, in quanto la sensibilizzazione, come per il latte vaccino, può avvenire in utero o attraverso il latte materno.

L'unica terapia a disposizione, in caso di allergia alimentare all'uovo, è la sua completa esclusione dalla dieta ed è necessario, pertanto, non dimenticare come sia frequentemente presente reattività crociata con uova di altri uccelli, mentre solo nel 5% dei casi è stata segnalata reattività crociata con la carne di pollo e/o di altri volatili.

Da questa revisione risulta, inoltre, come i pazienti pediatrici allergici all'uovo possano essere sottoposti alla vaccinazione contro morbillo-rosolia-parotite.

Parole chiave: Uova - Allergie - Alimenti.

Bibliografia

- Bernhisel-Broadbent J, Dintzis HM, Dintzis RZ, Sampson HA. Allergenicity and antigenicity of chicken egg ovomucoid (Gal d III) compared with ovalbumin (Gal d I) in children with egg allergy and in mice. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93:1047-59.
- Eggesbo M, Botten G, Halvorsen R, Magnus P. The prevalence of allergy to egg: a population-based study in young children. *Allergy* 2001;56:403-11.
- Crespo JF, Pascual C, Burks AW, Helm RM, Esteban MM. Frequency of food allergy in a pediatric population from Spain. *Pediatr Allergy Immunol* 1995;6:39-43.
- Sampson HA, Ho DG. Relationship between food-specific IgE concentrations and risk of positive food challenges in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:444-51.
- Wüthrich B. Nahrungsmittelallergie. *Allergologie* 1993;16:280-7.
- Anet J, Back JF, Baker RS, Barnett D, Burley RW, Howden MEH. Allergens in the white and yolk of hen's egg. A study of IgE binding by egg proteins. *Int Arch Allergy Immunol* 1985;77:364-71.
- IUIS Official Nomenclature: <http://www.allergen.org>
- Awade AC. On hen egg fractionation: applications of liquid chromatography to the isolation and the purification of hen egg white and egg yolk proteins. *Z Lebensm Unters Forsch A* 1996;202:1-14.
- Holen E, Elsayed S. Characterization of four major allergens of hen egg white by IEF/SDS-PAGE combined with electrophoretic transfer and IgE immunodiffusion. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1990;91:136-41.
- Mine Y, Zhang JW. Comparative studies on antigenicity and allergenicity of native and denatured egg white proteins. *J Agric Food Chem* 2002;50:2679-83.
- Langeland T, Harbitz O. A clinical and immunological study of allergy to hen's egg white. V. Purification and identification of a major allergen (antigen 22) in hen's egg white. *Allergy* 1983;38:131-9.
- Fu TJ, Abbott UK, Hatzos C. Digestibility of food allergens and nonallergenic proteins in simulated gastric fluid and simulated intestinal fluid: a comparative study. *J Agric Food Chem* 2002;50:7154-6.
- Urisu A, Ando H, Morita Y, Wada E, Yasaki T, Yamada K *et al*. Allergenic activity of heated and ovomucoid-depleted egg white. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:171-6.
- Cooke SK, Sampson HA. Allergenic properties of ovomucoid in man. *J Immunol* 1997;159:2026-32.
- Elsayed S, Hammer AS, Kalvenes MB, Florvaag E, Apold J, Vik H. Antigenic and allergenic determinants of ovalbumin. I. Peptide mapping, cleavage at the methionyl peptide bonds and enzymic hydrolysis of native and carboxymethyl OA. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1986;79:101-7.
- Honma K, Kohno Y, Saito K, Shimojo N, Tsunoo H, Niimi H. Specificities of IgE, IgG and IgA antibodies to ovalbumin. Comparison of binding activities to denatured ovalbumin or ovalbumin fragments of IgE antibodies with those of IgG or IgA antibodies. *Int Arch Allergy Immunol* 1994;103:28-35.
- Yoshida A, Takagaki Y, Nishimune T. Enzyme immunoassay for hen egg white lysozyme used as food additive. *J Assoc off Anal Chem* 1991;74:502-5.
- Bremont S, Kanny G, Nicolas JP, Moneret-Vautrin DA. Prevalence of lysozyme sensitization in an egg-allergic population. *Allergy* 1997;52:224-8.
- Walsh BJ, Elliott C, Baker RS, Barnett D, Burley RW, Hill DJ *et al*. Allergenic cross-reactivity of egg-white and egg-yolk proteins. An *in vitro* study. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1987;84:228-32.
- Quirce S, Maranon F, Umpierrez A, de las Heras M, Fernandez-Caldas E, Sastre J. Chicken serum albumin (Gal d 5) is a partially heat-labile inhalant and food allergen implicated in the bird-egg syndrome. *Allergy* 2001;56:754-62.
- Bernhisel-Broadbent J, Yolken RH, Sampson HA. Allergenicity of orally administered immunoglobulin preparations in food-allergic children. *Pediatrics* 1991;87:208-14.
- Langeland T, Harbitz O. A clinical and immunological study of allergy to hen's egg white. V. Occurrence of proteins cross-reacting with allergens in hen's egg white as studied in egg white from turkey, duck, goose, sea-gull, and in hen egg yolk, and hen and chicken sera and flesh. *Allergy* 1983;38:399-41.
- Alessandri C, Calvani M Jr, Rosengart L, Madella C. Anaphylaxis to quail egg. *Allergy* 2005;60:128-9.
- Kuling M, Bergmann R, Klettke U, Wahn V, Tacke U, Wahn U. Natural course of sensitization to food and inhalant allergens during the first 6 years of life. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:1173-9.
- Hattevig G, Kjellman B, Björkstén B. Clinical symptoms and IgE responses to common food proteins and inhalants in the first 7 years of life. *Clin Exp Allergy* 1987;17:571-8.
- Hattevig G, Kjellman B, Sigurs N, Grodzinsky E, Hed J, Björkstén B. The effect of maternal avoidance of

- eggs, cow's milk, and fish during lactation on the development of IgE, IgG, and IgA antibodies in infants. *J Allergy Clin Immunol* 1990;85:108-15.
27. Langeland T. A clinical and immunological study of allergy to hen's egg white. *Clin Exp Allergy* 1983;13:371-82.
 28. Kuling M, Bergmann R, Niggemann B, Burow G, Wahn U and THE MAST STUDY GROUP. Prediction of sensitization to inhalant allergens in childhood: evaluating family history, atopic dermatitis and sensitization to food allergens. *Clin Exp All* 1998;28:1397-403.
 29. Halcken S, Host A. Prevention of allergic disease. Exposure to food allergens and dietetic intervention. *Pediatr Allergy Immunol* 1996;7:102-7.
 30. Jones AC, Miles EA, Warner JO, Colwell BM, Bryant TN, Warner JA. Fetal peripheral blood mononuclear cell proliferative responses to mitogenic and allergenic stimuli during gestation. *Pediatr Allergy Immunol* 1996;7:109-16.
 31. Vance GH, Grimshaw KE, Briggs R, Lewis SA, Mullee MA, Thornton CA *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;34:1855-61.
 32. Caffarelli C, Cavagni G, Giordano S, Stapano T, Rossi G. 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;95:1215-20.
 33. Loibichler C, Pichler J, Gerstmayr M, Bohle B, Kiss H, Urbanek R *et al*. Materno-fetal passage of nutritive and inhalant allergens across placentas of term and pre-term deliveries perfused *in vitro*. *Clin Exp Allergy* 2002;32:1546-51.
 34. Dybeddal T, Hetland T, Vik H, Apold J, Elsayed S. Dust from carpet and smooth floors. I. Comparative measurements of antigenic and allergenic proteins in dust vacuumed from carpeted and non carpeted classrooms in Norwegian schools. *Clin Exp Allergy* 1989;19:217-24.
 35. Sampson HA. Food allergy. Part I: Immunopathogenesis and clinical disorders. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:717-28.
 36. Sicherer SH, Eigenmann PA, Sampson HA. Clinical features of food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Pediatr* 1998;133:214-9.
 37. Moneret-Vautrin DA, Sainte-Laudy J, Kanny G. Ulcerative colitis possibly due to hypersensitivity to wheat and egg. *Allergy* 2001;56:458-9.
 38. Quirce S, Díez-Gómez L, Eiras P, Cuevas M, Baz G, Losada E. Inhalant allergy to egg yolk and egg white proteins. *Clin Exp All* 1998;28:478-85.
 39. Yocum MW, Khan DA. Assessment of patients who have experienced anaphylaxis: a 3-year survey. *Mayo Clin Proc* 1994;69:16-23.
 40. Tan BM, Sher MR, Good RA, Bahna SL. Severe food allergies by skin contact. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;86:583-6.
 41. Yamada K, Urisu A, Kakami M, Koyama H, Tokuda R, Wada E *et al*. IgE-binding activity to enzyme-digested ovomucoid distinguishes between patients with contact urticaria to egg with and without overt symptoms on ingestion. *Allergy* 2000;55:565-9.
 42. Volonakis M, Katsarou-Katsari, Stratigos J. Etiologic factors in childhood chronic urticaria. *Ann Allergy* 1992;69:469-79.
 43. Escribano MM, Serrano P, Muñoz-Bellido FJ, de la Calle A, Conde J. Oral allergy syndrome to bird meat associated with egg intolerance. *Allergy* 1998;53:903-4.
 44. Liccardi G, D'Amato G. Oral allergy syndrome in a subject with a highly relevant monosensitization to egg. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94:931-2.
 45. Talbot FB. Eczema in childhood. *Med Clin N Am* 1918;1:985-6.
 46. Atherton DJ, Soothill JF, Sewell M, Wells RS, Chilvers C. A double-blind controlled crossover trial of an antigen-avoidance diet in atopic eczema. *Lancet* 1978;1:401-3.
 47. Zeiger BS, Heller S, Mellon MH, Halsey JF, Hamburger RN, Sampson HA. Genetic and environmental factors affecting the development of atopy through age 4 in children of atopic parents: a prospective randomized study of food allergen avoidance. *Pediatr Allergy Immunol* 1992;3:110-27.
 48. Lever R, Macdonald C, Waugh P, Aitchison T. Randomised controlled trial of advice on an egg exclusion diet in young children with atopic eczema and sensitivity to eggs. *Pediatr Allergy Immunol* 1998;9:13-9.
 49. Kimura M, Obi M. Ovalbumin-induced IL-4, IL-5 and IFN-gamma production in infants with atopic dermatitis. *Int Arch Allergy Immunol* 2005;137:134-40.
 50. Apíbarro B, García-Ara MC, Ojeda JA. Bird-egg syndrome in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92:628-30.
 51. Nevot Falco S, Casas Ramisa R, Lleona Bellfill R. [Bird-egg syndrome in children]. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2003;31:161-5. Spanish.
 52. Sampson HA. Food Allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111 (2 Suppl):S540-7.
 53. Monti G, Muratore MC, Peltran A, Bonfante G, Silvestro L, Oggero R *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 radioallergen sorbent test to egg proteins. *Clin Exp Allergy* 2002;32:1515-9.
 54. Boyano MT, 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;110:304-9.
 55. 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 All* 2000;30:1540-6.
 56. Eigenmann PA, Sampson HA. Interpreting skin prick tests in the evaluation of food allergy in children. *Pediatr Allergy Immunol* 1998;9:186-91.
 57. Hill DJ, Hosking CS, Reyes-Benito LV. Reducing the need for food allergen challenges in young children: a comparison of *in vitro* with *in vivo* tests. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1031-5.
 58. Niggemann B, Rolinck-Werninghaus C, Mehl A, Binder C, Ziegert M, Beyer K. Controlled oral food challenges in children – when indicated, when superfluous? *Allergy* 2005;60:865-70.
 59. Sampson HA. Comparative study of commercial food antigen extracts for the diagnosis of food hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82:718-26.
 60. Sampson HA, Scanlon SM. Natural history of food hypersensitivity in children with atopic dermatitis. *J Pediatr* 1989;115:23-7.
 61. Bindslev-Jensen C. Food allergy. *Br Med J* 1998;316:1299-302.
 62. Roehr CC, Reibel S, Ziegert M, Sommerfeld C, Wahn U, Niggemann B. 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;107:548-53.
 63. Celik-Bilgili S, Mehl A, Verstege A, Staden U, Nocon M, Beyer K *et al*. The predictive value of specific IgE le-

- vels in serum for the outcome of oral food challenges. *Clin Exp Allergy* 2005;35:268-73.
64. 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.
 65. Sampson HA, Albergo MD. Comparison of results of skin tests, RAST, a double-blind, placebo-controlled food challenges in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1984;74:26-33.
 66. Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:891-6.
 67. Reibel S, Ro C, Ziegert M, Sommerfeld C, Wahn U, Niggemann B. What safety measures need to be taken in oral food challenges in children? *Allergy* 2000;55:940-4.
 68. Sicherer SH, Morrow EH, Sampson HA. Dose-response in double-blind, placebo controlled oral food challenges in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:582-6.
 69. Roger A, Pena M, Botey J, Eseverri JL, Marin A. The prick test and specific IgE (RAST and MAST-CLA) compared with the oral challenge test with milk, eggs and nuts. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1994;4:178-81.
 70. Bousquet J, Chanet P, Chanal I, Michel FB. Comparison between RAST and Pharmacia CAP System: A new automated specific IgE assay. *J Allergy Clin Immunol* 1990;85:1039-43.
 71. Bruynzeel-Koomen CA, Van Wichen DF, Spry CJ, Venge P, Bruynzeel PL. Active participation of eosinophils in patch test reactions to inhalant allergens in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1988;118:229-38.
 72. Thepen T, Langeveld-Wildschut EG, Bihari IC, Van Wichen DF, Van Reijssen FC, Mudde GC *et al*. Biphasic response against aeroallergen in atopic dermatitis showing a switch from an initial TH2 response to a TH1 response *in situ*: an immunocytochemical study. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:828-37.
 73. Bruynzeel-Koomen C, van der Donk EM, Bruynzeel PL, Capron M, de Gast GC, Mudde GC. Associated expression of CD11 antigen and Fc receptor for IgE on epidermal Langerhans cells from patients with atopic dermatitis. *Clin Exp Immunol* 1988;74:137-42.
 74. Bruynzeel-Koomen C, Van Wichen DF, Toonstra J, Berens L, Bruynzeel PL. The presence of IgE molecules on epidermal Langerhans cells in patients with atopic dermatitis. *Arch Dermatol Res* 1986;278:199-205.
 75. Stromberg L. Diagnostic accuracy of the atopy patch test and the skin-prick test for the diagnosis of food allergy in young children with atopic eczema/dermatitis syndrome. *Acta Paediatr* 2002;91:1044-9.
 76. Hansen TK, Host A, Bindslev-Jensen C. An evaluation of the diagnostic value of different skin tests with egg in clinically egg-allergic children having atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15:428-34.
 77. Giusti F, Seidenari S. Patch testing with egg represents a useful integration to diagnosis of egg allergy in children with atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol* 2005;22:109-11.
 78. Isolauri E, Turjanmaa K. Combined skin prick and patch testing enhances identification of food allergy in infants with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:9-15.
 79. Niggemann B, Reibel S, Wahn U. The atopy patch test (APT)—a useful tool for the diagnosis of food allergy in children with atopic dermatitis. *Allergy* 2000;55:281-5.
 80. Heinemann C, Schliemann-Willers S, Kelterer D, Metzner U, Kluge K, Wigger-Alberti W *et al*. The atopy patch test - reproducibility and comparison of different evaluation methods. *Allergy* 2002;57:641-5.
 81. Perackis K, Celik-Bilgili S, Staden U, Mehl A, Niggemann B. Influence of age on the outcome of the atopy patch test with food in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:625-7.
 82. Oranje AP, Van Gysel D, Mulder PG, Dieges PH. Food-induced contact urticaria syndrome (CUS) in atopic dermatitis: reproducibility of repeated and duplicate testing with a skin provocation test, the skin application food test (SAFT). *Contact Dermatitis* 1994;31:314-8.
 83. Oranje AP, Aarsen RS, Mulder PG, Liefwaard G. Immediate contact reactions to cow's milk and egg in atopic children. *Acta Derm Venereol* 1991;71:263-6.
 84. de Waard-van der Spek FB, Elst EF, Mulder PG, Munte K, Devillers AC, Oranje AP. Diagnostic tests in children with atopic dermatitis and food allergy. *Allergy* 1998;53:1087-91.
 85. Bock SA. Prospective appraisal of complaints of adverse reactions to foods in children during the first 3 years of life. *Pediatrics* 1987;79:683-8.
 86. Bindslev-Jensen C, Ballmer-Weber BK, Bengtsson U, Blanco C, Ebner C, Hourihane J *et al*. Standardization of food challenge in patients with immediate reactions to food-position paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 2004;59:690-7.
 87. Eigenmann PA. Anaphylactic reactions to raw eggs after negative challenges with cooked eggs. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:587-8.
 88. Romeira AM, Pires G, Gaspar A, Arêde C, Morais-Almeida M, Rosado-Pinto J. Egg allergy - to be or not to be boiler. *Allergy* 2003;58:533-4.
 89. Morisset M, Moneret-Vautrin DA, Kanny G, Guenard L, Beaudouin E, Flabbee J *et al*. Thresholds of clinical reactivity to milk, egg, peanut and sesame in immunoglobulin E-dependent allergies: evaluation by double-blind or singleblind placebo-controlled oral challenges. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1046-51.
 90. Taylor SL, Hefle SL, Bindslev-Jensen C, Bock SA, Burks AW Jr, Christie L *et al*. Factors affecting the determination of threshold doses for allergenic foods: how much is too much? *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:24-30.
 91. Spergel JM, Beausoleil JL, Fiedler JM, Ginsberg J, Wagner K, Pawlowski NA. Correlation of initial food reactions to observed reactions on challenges. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;92:195-7.
 92. Bindslev-Jensen C, Briggs D, Osterballe M. Can we determine a threshold level for allergenic foods by statistical analysis of published data in the literature? *Allergy* 2002;57:741-6.
 93. Bock SA, Sampson HA, Atkins FM, Zeiger RS, Lehrer S, Sachs M *et al*. Double-blind, placebo-controlled food challenge (DBPCFC) as an office procedure: a manual. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82:986-97.
 94. Niggemann B, Sielaff B, Beyer K, Binder C, Wahn U. Outcome of doubleblind, placebo-controlled food challenge tests in 107 children with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 1999;29:91-6.
 95. Rance F, Dutau G. Labial food challenge in children with food allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 1997;8:41-4.
 96. Rance F, Kanny G, Dutau G, Moneret-Vautrin D-A. Food hypersensitivity in children: clinical aspects and distribution of allergens. *Pediatr Allergy Immunol* 1999;10:33-8.
 97. Cantani A, Gagliosi D. Labial food challenge in children with food allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 1998;9:103.
 98. Bock AS. Natural history of severe reactions to foods in young children. *J Pediatr* 1985;107:676-80.
 99. Eggleston P. Prospective studies in the natural history of food allergy. *Ann Allergy* 1987;59:179-81.

100. Ford RP, Taylor B. Natural history of egg hypersensitivity. *Arch Dis Child* 1982;57:649-52.
101. Dannaeus A, Inganas M. A follow-up study of children with food allergy. Clinical course in relation to serum IgE and IgG antibody levels to milk, egg and fish. *Clin Allergy* 1981;11:533-9.
102. García Ara MC, Boyano Martínez T, Martín Esteban M, Martín Muñoz F, Díaz Pena JM, Ojeda Casas JA. Therapeutic approach to and prognosis of food allergy. *Allergol Immunopathol* 1996;24 Suppl 1: 31-5.
103. Kelso JM, Cockrell GE, Helm RM, Burks AW. Common allergens in avian meats. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:202-4.
104. Cahen YD, Fritsch R, Wuthrich B. Food allergy with monovalent sensitivity to poultry meat. *Clin Exp Allergy* 1998;28:1026-30.
105. Liccardi G, Szepefalusi Z, Noschese P, Nentwich I, D'Amato M, D'Amato G. Allergy to chicken meat without sensitization to egg proteins: a case report. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:577-9.
106. Patriarca C, Nucera E, Roncallo C, Pollastrini E, Bartolozzi F, De Pasquale T *et al*. Oral desensitizing treatment in food allergy: a clinical and immunological results. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:459-65.
107. James JM, Burks AW, Roberson PK, Sampson HA. Safe administration of the measles vaccine to children allergic to eggs. *N Engl J Med* 1995;332:1262-6.
108. Tounian P, Delacourt C, de Blic J, Paupe J, Scheinmann P. [Vaccinations of children allergic to eggs with vaccine prepared with egg] *Arch Fr Pediatr* 1993;50:191-5. French.
109. Puvvada L, Silverman B, Basset C, Chiaramonte LT. Systemic reactions to measles-mumps-rubella vaccine skin testing. *Pediatrics* 1993;91:835-6.
110. Baxter DN. Measles immunization in children with history of egg allergy. *Vaccine* 1996;14:131-4.
111. Miller JR, Ortel HA, Meltzer EO. The safety of egg-containing vaccines for egg-allergic patients. *J Allergy Clin Immunol* 1983;71:568-73.
112. Pool V, Braun MM, Kelso JM, Mootrey G, Chen RT, Yunginger JW *et al*. VAERS Team. US Vaccine Adverse Event Reporting System. Prevalence of anti-gelatin IgE antibodies in people with anaphylaxis after measles-mumps rubella vaccine in the United States. *Pediatrics* 2002;110:e71.
113. James JM, Zeiger RS, Lester MR, Fasano MB, Gern JE, Mansfield LE *et al*. Safe administration of influenza vaccine to patients with egg allergy. *J Pediatr* 1998;133: 624-8.
114. Siegrist CA. Vaccination strategies for children with specific medical conditions: a paediatrician's viewpoint. *Eur J Pediatr* 1997;156:899-904.
115. Khakoo GA, Lack G. Recommendations for using MMR vaccine in children allergic to eggs. *BMJ* 2000;320:929-32.
116. Peters G. 1997 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases, 24th ed. Elk Grove Village (IL): American Academy of Pediatrics Publications; 1997. p.32-3.