

Hen’s egg food allergy – updates in diagnosis and therapeutic approach

Carina Petricău, Adriana Muntean, Irena Nedelea, Prof. dr. Diana Deleanu

First published: 27 aprilie 2021

Editorial Group: MEDICHUB MEDIA

DOI: 10.26416 / Aler.5.2.2021.4910

Alergia alimentară la ou este frecventă în rândul populației pediatrice, manifestându-se prin diferite fenotipuri clinice. Lucrarea de față are ca scop expunerea datelor recente asupra temei, pentru o înțelegere mai aprofundată cu privire la diagnosticul precis, precum și asupra abordării terapeutice individualizate, considerând că acestea sunt de mare folos în practica clinică.

Cuvinte cheie

alergie alimentară ou de găină diagnostic de precizie imunoterapie orală

Introducere

Alergia alimentară la ou este o reacție adversă, reproductibilă, care rezultă dintr-un răspuns imun specific față de proteinele din oul de găină. Este a doua alergie alimentară ca prevalență, după cea la proteinele laptelui de vacă, în rândul sugarilor și copiilor mici⁽¹⁾. Prevalența confirmată prin test de provocare orală variază între 0,5% și 2,5% la populația pediatrică fiind de 0,2% la populația adultă^(1,2,3). Deși se cunoaște că alergia alimentară la ou este tranzitorie, în 70% dintre cazuri toleranța apare la vârste tot mai mari (între 10 și 16 ani)⁽⁴⁾. În studiul HEAP (Hen’s Egg Allergy Prevention), dermatita atopică și nașterea prin cezariană au fost cei mai puternici factori de risc pentru dezvoltarea sensibilizării la oul de găină. Date recent publicate din cohorta EuroPrevall indică factorii de risc asociați independent cu dezvoltarea alergiei la ou ca fiind: dermatita atopică, antibioterapia în prima săptămână de viață și rinita alergică⁽⁵⁾. Alergia la ou, la rândul ei, reprezintă un factor de risc pentru sensibilizarea la aeroalergenii, cu apariția în timp a astmului bronșic^(1,6).

Alergenii majori din ou

Alergenii majori din oul de găină (tabelul 1) se împart în funcție de proveniența lor din albuș sau gălbenuș. De asemenea, sunt clasificați în funcție de caracteristicile lor fizice și chimice. În principiu, cu cât proteina este mai stabilă la prepararea termică și la digestia enzimatică la nivel digestiv, alergenicitatea acesteia este mai crescută, cum observăm că este în cazul ovomucoidului (Gal d 1). Pacienții cu IgE specifică peste nivelul cutoff față de ovomucoid sunt la risc crescut pentru reacție la ou sub orice formă și pentru persistența acestei alergii alimentare. Dezvoltarea toleranței la ou se asociază cu scăderea IgE specifice față de ovomucoid⁽⁹⁾. Când avem doar IgE specifică față de ovoalbumină (Gal d 2), riscul este de reacție la ou crud sau puțin preparat termic, fiind șanse mari de toleranță față de oul preparat termic. Restul alergenilor sunt mai puțin utilizați în practica clinică actuală, dar pot fi importanți în cazuri selectate care nu urmează fenotipul tipic.

Tabelul 1 Alergeni majori în oul de găină (Gallus domesticus)^(1,8)

Proteine	Preparare termică	Proteaze digestive	Alergenicitate	Relevanță clinică
ALBUȘ				
Ovomucoid (Gal d1)	Stabilă	Stabilă	Crescută	Reacție la ou sub orice formă, persistența alergiei
Ovalbumină (Gal d 2)	Instabilă	Instabilă	Scăzută	Risc de reacție la ou crud, șanse mari să tolereze oul preparat termic
Ovotransferină (Gal d 3)	Instabilă		Scăzută	Risc de reacție la ou crud
Lizozimă (Gal d 4)	Instabilă		Moderată	
GĂLBENUȘ				
Alfa-livetină (Gal d 5)	Parțial stabilă	Parțial stabilă		Bird-egg syndrome
Vitellogenină (Gal d 6)	Stabilă	Instabilă		

Tabelul 1. Alergeni majori în oul de găină (*Gallus domesticus*)(1,8)

Manifestările clinice

Răspunsul imunologic față de proteinele din ou poate determina manifestări clinice variate în funcție de mecanismul de bază, majoritatea fiind reacții de hipersensibilitate de tip I (IgE mediate) și în mai mică măsură manifestări non-IgE mediate sau mixte.

Reacțiile IgE mediate sunt cu debut rapid, începând de la câteva minute după expunere până la două ore. În cazul alergiei la ou, manifestările cele mai frecvente sunt limitate la nivelul tegumentului și mucoaselor (urticarie și angioedem), urmate de manifestări respiratorii (tuse, constricție toracică, wheezing, obstrucție nazală, strănut și rinoree) până la anafilaxie, reacție amenințătoare de viață cu implicare multiorganică(1). Expunerea la ou reprezintă cauza a 7% dintre reacțiile anafilactice constatate la sugari.

Alte entități care cad sub umbrela reacțiilor IgE-mediate la ou, raportate în special la adulți, sunt: astmul ocupațional în rândul brutarilor expuși la praful de ou aerosolizat, sindromul pasăre-ou (bird-egg syndrome) la indivizi inițial sensibilizați la alergene inhalatorii (pene și dejecțiile păsărilor), urmate de manifestări respiratorii și digestive la consumul de ou prin cross-reactivitatea acestora și anafilaxia indusă de efort dependentă de alimente.

Manifestările non-IgE mediate sunt reprezentate de sindromul enterocolitei induse de proteine alimentare și de proctocolita sugarului indusă de proteine alimentare.

Manifestările mixte (IgE și non-IgE mediate) includ dermatita atopică, care are la bază un mecanism de hipersensibilitate de tip IV, mediat celular, la care se poate adăuga și mecanismul IgE mediat prin sensibilizări la aeroalergeni și alimente. Dermatita atopică la copiii cu alergie alimentară la ou are un debut timpuriu, în formă moderat-severă și un risc foarte crescut de până la 80% pentru a dezvolta astm bronșic ulterior(6). S-a emis ipoteza că sensibilizarea la alimente are loc prin expunerea cutanată la începutul vieții, facilitată de permeabilitatea crescută a pielii în dermatita atopică, aceasta precedând alergia la ou cu aproximativ 3 luni și jumătate(5). Esofagita eosinofilă este de asemenea o entitate mixtă, mai rar întâlnită, dar de reținut că oul reprezintă al doilea alergen ca frecvență implicat în declanșarea simptomelor(1).

Diagnostic

Pentru un diagnostic cert de alergie alimentară la ou, pe lângă datele anamnestice și istoricul pacientului, avem la dispoziție investigații in vivo pe care le alegem în funcție de manifestările clinice. Pentru reacții IgE mediate, se începem cu testarea cutanată prick. Testul cutanat prick cu alergen standardizat (ou mix) poate prezice diagnosticul cu valoare predictiv pozitivă de 95%, dacă avem o papulă cu diametru de peste 7 mm la copiii peste 2 ani, sau peste 4 mm, la cei sub 2 ani. În caz de prick-to-prick, diametrul papulei considerat relevant este de peste 11 mm(1,5).

În cazul unei dermatite atopice care se exacerbează la consumul de ou, putem folosi testul patch la ou, pentru a evidenția o reacție mediată celular.

Pentru diagnosticul in vitro al unei alergii alimentare putem apela la determinarea IgE specifice, precum și la testul de activare a bazofilelor (BAT). IgE specifică la albuș cu valoare predictiv pozitivă de 95% are cutoff de 7 kU/L la copiii de peste 2 ani sau 2 kU/L la cei sub 2 ani(1,2,7). Totuși nu putem exclude alergia la ou doar pe baza serologiei negative, având în vedere că 10% până la 30% dintre testele de provocare orală la ou pozitive sunt la indivizi cu IgE specifice negative. Utilizarea componentelor moleculare ale albușului sunt de ajutor pentru un diagnostic mai precis și o stratificare a riscurilor clinice(2,8). Până recent, nivelul cutoff cu valoare predictivă pozitivă de peste 95% pentru IgE specifice față de ovomucoid (Gal d 1) era de peste 11 kU/L, indicând risc crescut de reacție la ou sub orice formă, și Gal d 1 sub 1 kU/L reprezentând risc scăzut pentru oul preparat termic(1,7). Într-un articol apărut în Journal of Allergy and Clinical Immunology în ianuarie 2021,

Foong și colaboratorii⁽²⁾ au propus noi valori cutoff pentru Gal d 1, stratificând mai mult fenotipurile clinice: Gal d 1 > 5,21 kU/L pentru diagnosticul alergiei la ou crud, Gal d 1 > 26,6 kU/L pentru alergia la ou fiert și Gad d 1 > 50 kU/L pentru alergia la ou copt.

Testul de activare a bazofilelor este un test bazat pe citometrie de flux, în care expresia markerilor de activare (CD203c și CD63) este măsurată la suprafața bazofilelor în urma stimulării cu alergen⁽⁹⁾. Potrivit lui Foong et al.⁽²⁾, testul de activare a bazofilelor are specificitate crescută și reflectă severitatea, precum și pragul reacțiilor alergice, deosebindu-se între fenotipurile clinice. Pacienții cu reacții la ou sub orice formă prezintă o proporție mai mare de bazofile activate în urma stimulării cu ou. Valori cutoff pentru BAT la ou publicate până în prezent sunt: >5% CD63+, >1,6 CD203c pentru alergia la ou crud și >1,7 CD203c pentru alergia la ou preparat termic⁽⁹⁾.

Standardul de aur pentru diagnosticul alergiei alimentare la ou a rămas testul de provocare orală dublu-orb placebo-controlat, care se efectuează dacă istoricul este incert, testele cutanate și in vitro fiind sub valorile considerate relevante⁽¹⁰⁾.

Abordarea terapeutică

Managementul alergiei la ou cuprinde diferite abordări, în funcție de fenotipul clinic. Cea mai importantă măsură pentru toți pacienții este educația asupra evitării oului, un aliment ubicuitar în cultura noastră. Citirea etichetelor alimentare este importantă pentru evitarea expunerii accidentale la proteinele din ou, fiind un ingredient de bază în multe produse de pe piață. Pe lângă termenul de ou, albuș sau gălbenuș, mai putem găsi denumiri precum: albumină, globulină, livetin, lizozimă, cuvinte care încep cu „ovo” (de exemplu, ovoalbumină și ovomucoid) și surimi, care indică faptul că alimentul respectiv conține ou. Atenție la sursele ascunse de ou în alimente (budincă, glazură, bezele, frișcă, paste, dressing pentru salate, produse de patiserie, supe, băuturi), precum și în produse de îngrijire personală (creme de corp, gel de duș, șampoane, alte cosmetice). Posibilele contaminări cu ou în restaurante și în produse de panificație sunt problematice pentru pacienți, limitând sursele sigure la alimente preparate la domiciliu. Reactivitatea încrucișată cu ouă de la alte păsări (curcan, prepeliță, gâscă, rață, pescăruș) sau cu carnea de pui este scăzută, dar se recomandă precauție la utilizarea acestora.

Unele vaccinuri conțin ingrediente derivate din ou (cel mai frecvent, ovalbumina) și pot declanșa o reacție alergică la cei sensibilizați. Conform documentului de poziție EAACI Vaccination and Allergy⁽¹¹⁾, vaccinurile din schema națională, inclusiv vaccinul împotriva rujeolei, oreionului și rubeolei (ROR), se pot administra fără precauții la copiii cu alergie la ou. Vaccinul antigripal inactivat conține <0,12 mcg/ml ovalbumină și este considerat sigur inclusiv pentru cei cu reacții severe la ou în antecedente, cu mențiunea să se facă sub supraveghere medicală și cu monitorizare timp de 2 ore postadministrare. Datele legate de siguranța vaccinului antigripal viu atenuat nu sunt concludente, acesta având cantități variabile de ovalbumină. Vaccinul pentru febra galbenă conține cantități relativ mari de proteine din ou (de la 0,61 mcg/ml până la 4,43 mcg/ml), acesta fiind contraindicat la pacienții cu alergie la ou.

Tratamentul episoadelor acute postexpunere constă în trusa de urgență (antihistaminice, corticosteroizi și adrenalină) inclusă în planul de acțiune în caz de reacție alergică primit la stabilirea diagnosticului. Severitatea simptomelor poate varia de la o reacție la alta, iar gravitatea reacției inițiale nu poate prezice severitatea reacțiilor ulterioare⁽¹⁾.

Monitorizarea rezoluției alergiei la ou prin testare prick, IgE specifice față de albuș, ovomucoid și ovoalbumină, istoricul asupra reacțiilor în urma expunerilor accidentale și test de provocare la ou este importantă, având în vedere că majoritatea copiilor dezvoltă toleranță în timp. Studiile indică faptul că un consum regulat de ou preparat termic de către cei fără sensibilizare sau cu nivel <1 kU/L la ovomucoid (Gal d 1) și în urma unui test de provocare accelerează dezvoltarea toleranței^(12,16). Astfel, nu doar se îmbunătățește calitatea vieții, dar se și promovează evoluția favorabilă a bolii,

observându-se modificări imunologice similare cu cele observate în imunoterapia orală⁽¹⁷⁾. Mecanismul toleranței la oul copt este considerat a fi rezultatul alterării epitopilor conformaționali, modificând configurația tridimensională a proteinei, scăzând astfel capacitatea specifică de a lega IgE⁽¹⁷⁾.

Formele de ou preparat termic standardizate sunt: oul copt într-o matrice de grâu sub forma unei brișe coapte la 180 °C cel puțin 30 de minute sau oul fiert 15 minute⁽¹³⁾. Datele publicate nu indică un cutoff absolut al diametrului papulei la testarea cutanată sau nivelul IgE specifice la albuș înainte de testul de provocare la ou preparat termic, dar sunt în general acceptate valori IgE specifice la albuș <2 kU/L și papulă <3 mm la testarea cutanată, indicând șanse de succes la peste 80% dintre cazuri^(1,12,17). Unele centre oferă test de provocare la ou preparat termic la valori mai mari, până în 10 kU/L și 11 mm diametrul papulei, sub premisa succesului testului de provocare în aproximativ 50% dintre cazurile care prezintă aceste valori^(1,14). Testul de provocare la ou copt se face cu creșterea dozelor la 15-30 de minute în 4 sau 6 pași, până la atingerea dozei totale de 2 g proteine de ou într-o brișă după rețeta standard⁽¹⁷⁾. După introducerea consumului regulat de ou preparat termic (produse coapte cu conținut <1/3 de ou, produse cumpărate care conțin ou de la al treilea ingredient în jos)⁽¹⁷⁾, pacienții sunt monitorizați la 6 luni, evaluându-se expunerea clinică, precum și statusul imunologic (IgE specifică și, când va fi disponibil, IgG4 la albuș, ovomucoid, ovalbumină), pentru posibilitatea introducerii preparatelor din ou mai puțin preparate termic, cum ar fi omleta^(14,16). Atenție la copiii a căror manifestare clinică este doar exacerbară dermatitei atopice la consumul de ou. Acest grup este la risc crescut pentru dezvoltarea reacțiilor sistemice la reintroducerea oului după o perioadă de eliminare, astfel încât se recomandă dozarea IgE specifice ale componentelor moleculare, precum și testare cutanată înainte de reintroducere, sub supraveghere medicală⁽¹⁵⁾.

Imunoterapia orală la ou este o variantă terapeutică recentă, care are ca scop inducerea toleranței imunologice față de ou cu doze repetate crescânde. Pentru pacienții care nu tolerează oul copt, Bird și colaboratorii⁽¹⁶⁾ au publicat date încurajatoare asupra imunoterapiei orale cu ou copt, ca mijloc de inducere a toleranței atât pentru oul copt, cât și, ulterior, pentru oul mai puțin preparat termic. După primul an, fiind pe o doză de menținere de 2,5 g proteine de ou/zi, 87,5% au trecut testul de provocare la ou copt cu o doză totală de 3,8 g. Participanții respectivi au continuat cu doză de menținere de 3,8 g/zi, iar la un an, 83% au tolerat 6 g de ou ușor preparat termic (omletă), fiind demonstrate și modificările imunomodulatoare așteptate⁽¹⁶⁾. Date recente din studiul multicentric publicat de Kim și colaboratorii⁽¹⁸⁾ indică faptul că inducerea toleranței și a răspunsului susținut la copiii care tolerează oul copt prin imunoterapie orală cu praf de albuș de ou crud pasteurizat (doză de menținere 2 g/zi) este mai eficientă în comparație cu inducerea toleranței prin expunerea regulată la 2 g de proteine în formă de ou copt (42% versus 11%). Deși există numeroase beneficii asupra calității vieții consumului de ou copt la cei care îl tolerează, un considerent important în decizia abordării terapeutice individualizate îl reprezintă pericolul de reacții alergice la expuneri accidentale la ou crud. Acest lucru ridică întrebarea dacă imunoterapia orală cu ou crud, care desensibilizează pacienții la toate formele de ou, ar trebui să fie luată în considerare nu doar la pacienții reactivi la toate formele de ou, ci, de asemenea, și la pacienții care tolerează oul copt.

Prevenția primară a fraților mai mici ai pacienților cu alergii la ou se face prin evitarea factorilor de risc menționați anterior și prin introducerea oului în alimentația sugarului între 4 și 6 luni, conform ghidurilor comitetului de experți internaționali în alergii alimentare^(19,20).

În concluzie, alergiile alimentare la ou reprezintă o entitate tot mai des întâlnită în practica clinică, persistând până în anii adolescenței, sub diferite fenotipuri clinice. Un diagnostic precis și urmărirea evoluției statusului imunologic conform ghidurilor publicate sunt importante în monitorizarea pacientului. Pe lângă abordarea clasică de evitare a expunerii la proteinele din ou, mai recent s-au publicat date încurajatoare cu privire la terapia cu ou copt, precum și la imunoterapia cu ou copt sau ou crud la pacienții selecționați în urma evaluării de către medicul curant.

1. Wang J. UpToDate: Egg allergy. Last update October 16, 2020.
2. Foong RX, et al. Improving Diagnostic Accuracy in Food Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021 Jan;9(1):71-80.
3. Rona RJ, et al. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(3):638–46.
4. Johns Hopkins Medicine. (2007, December 17). Milk And Egg Allergies Harder To Outgrow. *ScienceDaily*. Retrieved: November 22, 2020.
5. Grimshaw KEC, et al. Risk Factors for Hen's Egg Allergy in Europe: EuroPrevall Birth Cohort. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(4):1341-1348.
6. 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 Aug;11(3):162-7.
7. Sampson H, Aceves S, Bock A. Food Allergy: a practice parameter update-2014. *J Allergy Clin Immunol.* 2014 Nov;134(5):1016-25.e43.
8. Matricardi PM, et al. EAACI Molecular Allergology User's Guide. *Pediatric allergy and immunology: official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology.* 2016 May;27 Suppl 23:1-250.
9. Santos AA. Clinical applications of BAT in food allergy – oral presentation. FAAM 2020.
10. Caubet JC, Wang J. Current understanding of egg allergy. *Pediatric Clinics of North America.* 2011;58(2):427–xi.
11. Nilsson L, et al. Vaccination and allergy: EAACI position paper, practical aspects. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017 Nov;28(7):628-640.
12. Lambert R, et al. Evidence that eating baked egg or milk influences egg or milk allergy resolution: a systematic review. *Clinical and Experimental Allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology.* 2017;47(6):829-837.
13. Miceli Sopo S, Greco M, Cuomo B, et al. Matrix effect on baked egg tolerance in children with IgE-mediated hen's egg allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016;27:465.
14. Tan JW, Campbell DE, Turner PJ, et al. Baked egg food challenges – clinical utility of skin test to baked egg and ovomucoid in children with egg allergy. *Clin Exp Allergy.* 2013 Oct;43(10):1189-95.
15. Chang A, Robison R, Cai M, Singh AM. Natural History of Food-Triggered Atopic Dermatitis and Development of Immediate Reactions in Children. *J Allergy Clin Immunol Pract.* Mar-Apr 2016;4(2):229-36.e1.
16. Bird JA, et al. Baked egg oral immunotherapy desensitizes baked egg allergic children to lightly cooked egg. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019 Feb;7(2):667-669.
17. Bird JA, et al. Conducting an Oral Food Challenge: An update to the 2009 Adverse Reactions to Food Committee Work Group Report. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(1):75-90.
18. Kim EH, et al. Induction of sustained unresponsiveness after egg oral immunotherapy compared to baked egg therapy in children with egg allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(4):851-862.
19. Greer FR, et al. The Effects of Early Nutritional Interventions on the Development of Atopic Disease in Infants and Children: The Role of Maternal Dietary Restriction, Breastfeeding, Hydrolyzed Formulas, and Timing of Introduction of Allergenic Complementary Foods. *Pediatrics.* 2019 Apr;143(4):e20190281.
20. Grimshaw KE, et al. Infant feeding and allergy prevention: a review of current knowledge and recommendations. A EuroPrevall state of the art paper. *Allergy.* 2009 Oct;64(10):1407-16.