

## ASPECTE CLINICO-EVOLUTIVE SUB TRATAMENT ÎN ALERGIA ALIMENTARĂ IgE-MEDIATĂ LA SUGAR ȘI COPILUL MIC

Monica Alexoae<sup>1</sup>, Evelina Moraru<sup>1</sup>, Aurica Rugină<sup>1</sup>, Alina Murgu<sup>1</sup>, Ileana Ioniuc<sup>1</sup>,  
Liliana Profir<sup>2</sup>, Stela Goția<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Clinica II Pediatrie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”, Iași  
<sup>2</sup>Laboratorul de Imunologie, Spitalul Clinic de Urgențe pentru Copii „Sf. Maria”, Iași

### REZUMAT

Manifestările alergice cutanate, respiratorii și/sau digestive din primii ani de viață pot evolua eșalonat, concomitent sau alternativ, sensibilizarea alimentară fiind cauza cea mai frecventă.

**Obiectivul** studiului a fost evaluarea alergiei alimentare IgE mediate la sugar și copilul mic privind formele și gravitatea manifestărilor clinice în corelație cu factorii de risc și impactul prognostic al măsurilor dietetice și medicamentoase evaluat în dinamică, individualizat după o dispensarizare medie de 22 de luni.

**Rezultate.** Debutul real al alergiei alimentare a fost precoce (5-11 luni) prin manifestări cutanate (66 cazuri), respiratorii (55 cazuri) și/sau digestive (5 cazuri). Apariția manifestărilor respiratorii (astm bronșic și/sau rinită alergică) prin sensibilizare la aeroalergenii a fost surprinsă în 50% din cazuri. Toleranța orală pentru unul sau mai multe alimente s-a instalat la 43 copii, mai frecvent pentru lapte și albuș de ou.

**Concluzie.** Măsurile de profilaxie secundară și terțiară aplicate susținut la copiii cu manifestări alergice corelate cu sensibilizarea alimentară nu împiedică evoluția spre polisensibilizări și manifestări clinice complexe în toate cazurile.

**Cuvinte cheie:** evoluție, copil mic, alergie alimentară

### INTRODUCERE

Manifestările alergice cutanate, respiratorii și digestive din primii ani de viață pot evolua eșalonat, concomitent sau alternativ, sensibilizarea alimentară fiind cauza cea mai frecventă. Interpretarea etiopatogenetică și abordările terapeutice constituie încă obiective importante de cercetare.

### OBIECTIV

Studiul se referă la evaluarea complexă a alergiei alimentare IgE mediate la sugar și copilul mic privind formele și gravitatea manifestărilor clinice în corelație cu factorii de risc și impactul prognostic al măsurilor dietetice și medicamentoase evaluat în dinamică, individualizat după o dispensarizare medie de 22 de luni.

### MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul retrospectiv cuprinde 116 copii (0-3 ani) cu alergie alimentară, spitalizați în Compartimentul de Alergologie și Imunologie clinică al Clinicii II Pediatrie, Spitalul de copii „Sf. Maria” Iași, într-o perioadă de 4 ani.

Criteriile de includere în studiu au fost: valori crescute ale IgE serice specifice pentru alergeni alimentari ( $\pm$  pozitivitatea testelor cutanate), manifestări clinice sugestive, acordul părinților, prezentarea la reevaluarea periodică, complianța familiei pentru dieta de eliminare și tratamentul medicamentos.

S-au efectuat evaluări la 3-6 luni. Criteriul de *toleranță clinică* a fost reprezentat de absența simptomatologiei la reintroducerea alimentului în ultimele 6 luni.

Adresa de corespondență:

Asist. Univ. Dr. Monica Alexoae, Spitalul Clinic de Urgențe pentru Copii, Clinica II Pediatrie, Str. V. Lupu nr. 62, Iași  
e-mail: m\_alexoae@yahoo.com

Testarea cutanată alergologică efectuată prin metoda înțepăturii (*prick*) s-a aplicat cazurilor cu manifestări clinice sugestive, dar anamneză incertă, cu vârsta de peste 1 an. Panelul aplicat a cuprins 7 alergeni alimentari (ou, lapte, grâu, alune, nuci, pește, soia) (Halcis, Timișoara). Dozarea IgE serice totale s-a realizat prin metoda ELISA (Tecan Sun, Anglia), iar a IgE serice specifice prin metoda CLA System *Quanti Scan*<sup>®</sup> (Innogenetics, Heiden, Germany) care dozează (kU/l) anticorpii de tip IgE față de 20 dintre cele mai frecvente alimente – *AllergoScan Food*, respectiv aeroalergeni – *East-Inhalation*. Dieta de eliminare a fost utilizată atât pentru diagnostic, cât și pentru tratament; în cazurile în care s-a suspiciat o polisensibilizare alimentară sau nu s-a reușit corelarea simptomatologiei cu un anumit aliment, s-a prescris o dietă oligoantigenică sau o formulă pe bază de aminoacizi.

Severitatea manifestărilor clinice cutanate și/sau respiratorii a fost apreciată după scoruri clinice clasice.

**Protocolul terapeutic** a fost individualizat funcție de vârstă, manifestări clinice, aliment dovedit ca responsabil pentru simptomatologie. *Terapia dietetică* a vizat eliminarea alimentului/alimentelor sub toate formele sale, inclusiv ca ingrediente în compoziția produselor comerciale. La sugarii alimentați natural s-a continuat alimentația la sân, restricționând alimentele alergizante din dieta mamei; în caz de hipogalacție maternă, laptele matern a fost suplimentat cu o formulă extensiv hidrolizată sau pe bază de proteine din soia dacă a fost exclusă sensibilizarea concomitentă la soia. Diversificarea alimentației sugarului s-a făcut la vârsta de 6 luni prin introducerea progresivă, la fiecare 7-10 zile a unui aliment nou: carne (pui/curcan), orez, legume (morcov, cartofi, fasole verde, ardei gras, spanac), fructe (mere, pere, banane, piersici, caise, prune), gălbenuș de ou, cereale (porumb). Sugarii mici cu alergii la proteinele laptelui de vacă au primit preparate extensiv hidrolizate sau, în caz de persistență a simptomatologiei, formule pe bază de aminoacizi. *Tratamentul eczemei atopice (EA)* a fost individualizat funcție de vârstă, valoarea SCORAD, prezența infecției stafilococice, existența altor comorbidități alergice: eliminarea alimentului sensibilizant din dieta copilului și/sau a mamei la sugarul alimentat exclusiv natural, măsuri de control a mediului, combaterea xerozei cutanate, tratament antiinflamator topic (dermatocorticoizi cu potență ușoară și scăzută sub formă de cremă) în exacerbările ușoare sau medii (5-7 zile) sub supravegherea potențialelor

efecte secundare, corticoterapie sistemică în cură scurtă în exacerbările severe, inhibitori de calcineurină (pimecrolimus 1%) peste vârsta de 2 ani în administrare îndelungată (cel puțin 6 săptămâni), antibioterapie în caz de suprainfecție stafilococică. *Tratamentul manifestărilor respiratorii* – astm bronșic (AB), rinită alergică (RA) a fost corelat cu treapta de severitate (1).

## REZULTATE

### Caracteristici generale

Cei 116 copii au fost împărțiți în 3 loturi funcție de vârstă la momentul diagnosticului (lotul I – 35 copii cu vârsta sub 1 an, lotul II – 28 copii cu vârsta 1-2 ani, lotul III – 53 copii cu vârsta 2-3 ani). **Vârsta medie la internare** a fost de 23 luni (0,5-36 luni), iar intervalul mediu de urmărire – 22 luni. **Distribuția pe grupe de vârstă, sex și mediu de proveniență** evidențiază omogenitatea loturilor; la toate grupele de vârstă se remarcă ponderea mai crescută, peste 60% a subiecților de sex masculin și din mediul urban.

Frecvența procentuală a factorilor de risc pentru sensibilizarea alergică a fost: alimentația artificială sau mixtă în primele ore de viață (74,1%), mediul urban (67%), diversificarea alimentației în primele 6 luni de viață (60,3%), atopia familială (57,8%), atopia maternă (25%), nașterea în anotimpul rece (53%), nașterea prin operație cezariană (47,4%), alimentația naturală cu durată sub 3 luni (44,8%), excesul de antibiotice prescrise anterior diagnosticului, mai ales în cazurile cu manifestări respiratorii (29,3%). Nu s-au evidențiat *diferențe semnificative statistice între loturile de studiu privind vârsta de debut a manifestărilor alergice și factorii de risc*.

Indiferent de lotul de studiu, debutul manifestărilor alergice a avut loc la vârste cuprinse între 5 și 11 luni, înregistrându-se diferențe semnificative statistice ( $p < 0,001$ ) între vârsta de debut a simptomatologiei și vârsta la momentul diagnosticului după perioada de sugar (Figura 1).

Cazurile de EA (n=66), izolată (n=36) sau asociată cu manifestări respiratorii (n=30) la prima prezentare în Clinică au fost mai frecvente la sugar. Distribuția în funcție de scorul de severitate al bolii (SCORAD) a evidențiat predominanța cazurilor cu severitate ușoară la toate loturile (65%, 55% și, respectiv 65,4%).

**Alimentele** cel mai frecvent **implicate** în cazurile de EA studiate au fost laptele de vacă la toate grupele de vârstă (71,2% cazuri), albușul de ou

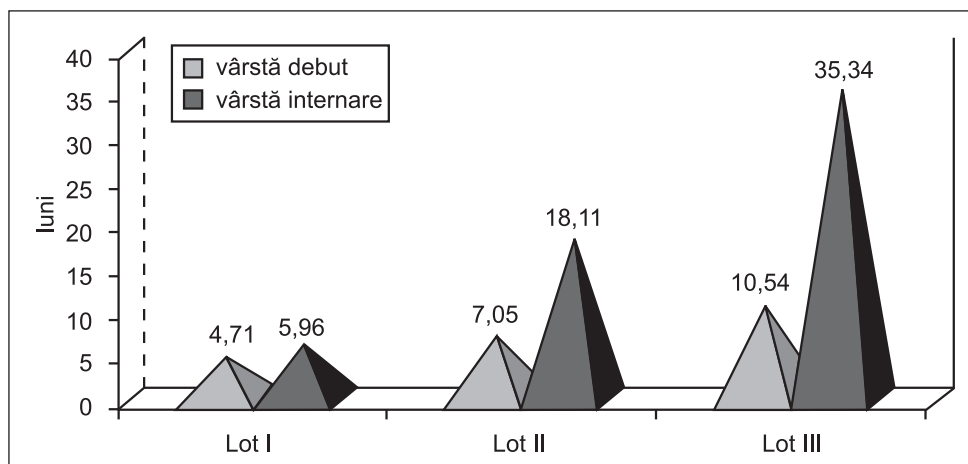


FIGURA 1. Vârsta medie (luni) la internare comparativ cu vârsta la debutul bolii

(30,3% cazuri), soia (13,6% cazuri), alunele (13,6% cazuri). Monosensibilizarea alimentară a fost decelată la 25 cazuri de EA (38 %) și a vizat laptele de vacă (22 cazuri) sau albușul de ou (3 cazuri), *fără corelații semnificative statistice cu severitatea bolii*. Polisensibilizarea alimentară a fost frecvent întâlnită la toate loturile investigate, cu precădere la copiii cu severitate ușoară a EA ( $p = 0,426$ ).

Examenul microbiologic al leziunilor cutanate a documentat prezența *S. aureus* la 23 dintre cazurile de EA, în majoritatea cazurilor (15/23) izolându-se tulpini metilino-rezistente.

Cazurile cu manifestări astmatice la intrarea în studiu ( $n=59$ ), izolate ( $n=29$ ) sau asociate cu EA ( $n=30$ ) s-au încadrat preponderent în treapta II de severitate la toate loturile de studiu. **Alimentele implicate** cel mai frecvent, ca mono- sau polisensibilizare în cazurile de AB au fost laptele de vacă (40 cazuri), albușul de ou (26 cazuri), cazeina din laptele de vacă (17 cazuri), alunele (13 cazuri), soia (10 cazuri), făina de grâu (5 cazuri), nucile (4 cazuri), făina de seară (3 cazuri). Monosensibilizarea alimentară a fost dovedită în 24 cazuri (40,7%), alimentele responsabile fiind laptele de vacă (70,8%), albușul de ou (20,8%) și alunele (8,3%). Corelația dintre **treapta de severitate** și anumite **alimente** relevă faptul că alergiile la proteinele laptelui de vacă a avut frecvențe crescute, indiferent de treapta de severitate.

Cazurile de EA la debutul manifestărilor alergice ( $n=55$ ) au asociat în intervalul de urmărire: astm bronșic (54,5%), rinită alergică (21,8%), urticarie acută (12,7%) și manifestări digestive (1,8%) (Figura 2). Cei 28 copii cu AB la debut au asociat în evoluție: EA (25%), urticarie (32,1%) și rinită alergică (10,7%) (Figura 3).

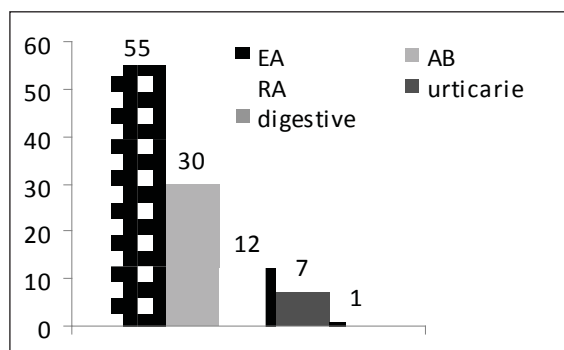


FIGURA 2. Evoluția cazurilor de EA la debut

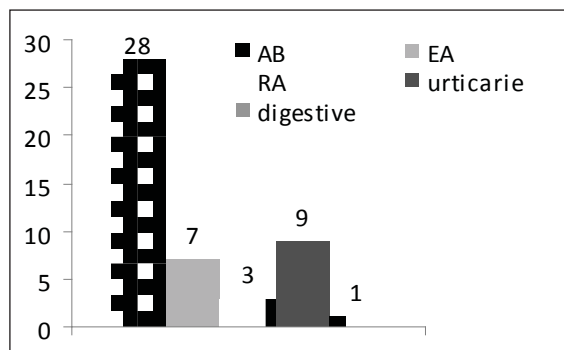


FIGURA 3. Evoluția cazurilor de AB la debut

Intervalul mediu în care s-au identificat manifestări respiratorii după debutul manifestărilor cutanate, respectiv digestive a fost semnificativ mai redus la copiii din lotul II față de celelalte loturi investigate ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,001$ ) (Tabelul 1).

Urmărirea în dinamică a documentat apariția manifestărilor respiratorii (AB și/sau RA) prin sensibilizare la aeroalergeni, cel mai frecvent polisensibilizări (58 cazuri – 50%). 27 copii cu alergii la ou în primii trei ani de viață au prezentat manifestări respiratorii prin sensibilizare la aeroalergeni la finalul perioadei de urmărire.

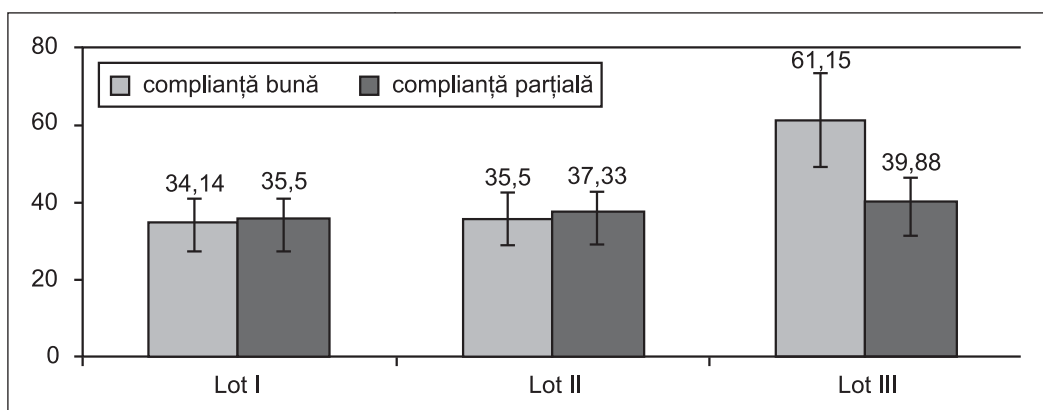


FIGURA 4. Vârsta medie de instalare a toleranței funcție de complianța la dieta de eliminare

TABELUL 1. Matricea de corelație ale valorilor medii ale intervalului de apariție a manifestărilor respiratorii după debutul manifestărilor cutanate sau digestive

Lot	I	II	III	Manifestări de debut digestive
I	-	t = 26,13 p < 0,001	t = 0,63 p > 0,05	
II	t = 2,12 p < 0,05	-	t = 9,35 p < 0,001	
III	t = 0,12 p > 0,05	t = 2,147 p < 0,05	-	
Manifestări de debut cutanate				

Toleranța orală pentru unul sau mai multe alimente s-a instalat la 43 copii, cel mai frecvent pentru lapte și albuș de ou la o vârstă medie de 57 luni. La copiii cu sensibilizare concomitentă/exclusivă la cazeină, toleranța orală s-a instalat în 11/28 cazuri (39%), la o vârstă medie de 42 luni.

**Corelația complianței la dieta de eliminare cu vârsta instalării toleranței** demonstrează valori cu semnificație statistică doar la grupa de vârstă peste 2 ani ( $p < 0,05$ ) (Figura 4).

## DISCUȚII

Alergia debutează precoce, încă din primii ani de viață, fiind rezultatul interacțiunii reciproce între factorii genetici, factorii de mediu (alimentația artificială, diversificarea incorectă, expunerea la fumul de țigară, poluare, antibioterapie repetată/prelungită, parazitoze) și imaturitatea imunologică „fiziologică” caracteristică vârstelor mici (2,3). Manifestările alergice cutanate și/sau respiratorii din primii ani de viață pot evolua eșalonat, concomitent sau alternativ, dovedind că alerggia este o boală sistemică ce poate contura precoce un „marș”, evoluând uneori ca forme severe de EA asociată cu AB („sindrom dermo-respirator”). Bolile alergice prin sensibilizare alimentară sunt mai frecvente în primii ani de viață, după care înregistrează un platou; frecvența scade

la 50% la vârsta de 4-7 ani pentru a face loc, uneori, alergiei respiratorii.

Debutul real al manifestărilor alergice corelate cu sensibilizarea alimentară a fost sub vârsta de un an în toate cazurile. Au fost înregistrate diferențe semnificative statistic între vârsta de debut și vârsta la care bolnavii au fost internați și explorați, ceea ce sugerează existența unor dificultăți în recunoașterea bolii și/sau colaborarea deficitară a diferitelor eșaloane de îngrijire a copilului bolnav.

Simptomatologia cutanată (EA sau UA) a fost manifestarea de debut predominantă a marșului alergic, aspecte asemănătoare cu cele consemnate în literatură (4), fiind dominată etiologic de sensibilizarea la proteinele laptelui de vacă și albușul de ou. Cazurile de polisensibilizare alimentară au ridicat probleme nutriționale complexe prin dificultatea de prescriere a unei diete individualizate funcție de vârstă, starea de nutriție, statusul socio-economic al părinților, necesitatea de acoperire a aportului de minerale și vitamine și de diversitate a dietei de la o zi la alta pentru asigurarea complianței.

Intervenția superantigenelor (toxine microbiene – *S aureus*, fungice – *Candida albicans*, *Malassezia furfur*, virale – *virus herpes simplex*) în patogenia complexă a eczemei atopice determină activarea limfocitului T și apariția corticorezistenței; titrul anticorpilor de tip IgE îndreptați împotriva superantigenelor stafilococice se corelează cu severitatea bolii (5). Suprainfecția leziunilor cutanate cu *S aureus*, frecvent metilino-rezistent a fost, documentată în peste o treime din cazuri în perioadele de exacerbări ale bolii, necesitând antibioterapie țintită conform antibiogramii.

Simptomatologia respiratorie alergică declanșată de alergeni alimentari este o realitate recunoscută de peste 40 ani (6), dar mai puțin evocată în practica curentă. Manifestările respiratorii de tip tuse cronică și/sau wheezing persistent/recurent în afebrilitate sunt tratate ambulator prin cure repetate și/sau

prelungite de antibiotice, care agravează perturbările microbiotei intestinale caracteristice copilului atopic alimentat artificial, prin dominația clostridiilor și reducerea bifidobacteriilor (7). Oligozaharidele (N acetilglucozamina, glucoza, galactoza) din laptele matern sunt factori specifici de creștere a bifidobacteriilor), iar lactoferina, unele lipide și IgAs inhibă dezvoltarea microorganismelor (8). Totuși, alimentația naturală nu a constituit un factor protector pentru un număr de 10 sugari alimentați exclusiv cu lapte matern la care debutul manifestărilor alergice s-a situat în primele 6 luni de viață, corelat sau nu cu istoricul familial de alergii. Restricția alimentelor alergizante, identificate prin prezența IgE specifice în serul sugarilor, a fost intervenția terapeutică salutară în toate cazurile.

Noțiunea cunoscută din literatură de „meserie de alergii“ s-a conturat și în lotul studiat, prin sensibilizări eșalonate, corelate cu amplificarea manifestărilor clinice; sensibilizarea la aeroalergeni a fost surprinsă la 50% din bolnavii diagnosticați cu alergii alimentare în primii trei ani de viață. Studii prospective au atribuit sensibilizării precoce la laptele de vacă, ou și praf de casă rolul de factor predictiv pentru evoluția marșului alergic, persistența

EA și apariția AB (9), mai ales la sugarii cu risc familial atopic sau manifestări alergice debutate precoce (10). Mutațiile genei filagrinei (1q21), proteină implicată în funcția de barieră a tegumentelor, prezente la 10% din populația generală, sunt corelate cu debutul precoce, evoluția severă și persistentă a eczemei atopice și, recent, cu riscul de dezvoltare ulterioară a alergiei respiratorii. S-a demonstrat că disfuncția cutanată condiționată de mutațiile filagrinei crește absorbția cutanată a alergenului, urmată de răspuns imun sistemic, ceea ce readuce în dezbateri noțiunea de „marș alergic“ (11).

## CONCLUZII

Măsurile de profilaxie secundară și terțiară aplicate susținut la copiii cu manifestări alergice corelate cu sensibilizarea alimentară, nu au împiedicat evoluția spre polisensibilizări și manifestări clinice complexe. La 28/55 cazuri, grupa de vârstă 0-3 ani, eczema atopică „inaugurală“ fost urmată de manifestări alergice respiratorii. Studii genetice aprofundate aplicate copiilor cu risc de alergii ar facilita introducerea precoce a unor măsuri de profilaxie primară.

## *Clinical and evolutive aspects in IgE-mediated food allergy in infants and small children*

Monica Alexoae<sup>1</sup>, Evelina Moraru<sup>1</sup>, Aurica Rugină<sup>1</sup>, Alina Murgu<sup>1</sup>, Ileana Ioniuc<sup>1</sup>, Liliana Profir<sup>2</sup>, Stela Gotia<sup>1</sup>

<sup>1</sup>II Pediatric Clinic, „Gr. T. Popa” University of Medicine and Pharmacy, Iasi

<sup>2</sup>Immunology Laboratory, „Sf Maria” Children Hospital, Iasi

### ABSTRACT

The skin, respiratory and gastrointestinal allergy manifestations can evolve alternatively or concomitant in the first years of life; food sensitization is the common etiology.

**The objective** of this study is the assessment of IgE-mediated food allergy regarding clinical manifestations and their correlation with risk factors, the dietary and drug therapy impact during a 22 months monitoring.

**Results.** The onset food allergy manifestations (mean age 5-11 months) involve skin (66 cases), respiratory (55 cases) and/or gastrointestinal tract (5 cases). We evidenced respiratory aeroallergens sensitization (bronchial asthma and/or allergic rhinitis) in 50 percents of cases. 43 children achieved oral tolerance for one or more foodS, most commonly in milk and egg white allergy.

**Conclusions.** The secondary and tertiary food allergy prevention measures are not always be able to prevent the progression of atopic march to polisensitizations and complex clinical manifestations.

**Key words:** evolution, small child, food allergy

## INTRODUCTION

The skin, respiratory and gastrointestinal allergy manifestations can evolve alternatively or concom-

itant in the first years of life, mainly due to food sensitization. The etiopathogenic bases and therapeutic approaches are still important future research goals.

The objective of this study is the IgE mediated food allergy in infants and small children regarding the clinical manifestations, their correlation with risk factors and the dietary and drug therapy impact on the evolution during a 22 months mean monitoring period.

## MATERIAL AND METHODS

The study evolves 116 children (0-3 years) diagnosed with food allergy in the Allergology and Clinical Immunology Compartment of the II Pediatric Clinic, „Sf Maria” Children Hospital, Iasi during four years. Criteria for study inclusion: elevated serum IgE specific for food allergens ( $\pm$  positive skin prick tests), suggestive clinical manifestations, parents' agreement, family compliance for periodic assesment, elimination diet and drug therapy.

Children were evaluated every 3-6 months. We considered oral tolerance in the absence of the clinical symptoms on reintroducing food in last 6 months.

Skin prick tests was performed in children older than one year with suggestive manifestations, but inconclusive history. Seven food allergens were tested (Halcis, Timisoara): egg, cow's milk, wheat, nuts, peanuts, fish, soya. Determination of total serum IgE was performed by ELISA (Tecan Sun, England) and specific serum IgE by CLA Quanti Scan® method (Innogenetics, Heiden, Germany) for 20 of the most common foods – *Food AllergoScan* respectively air allergens – *East-Inhalation*. Elimination diet was prescribed both for diagnostic and therapeutic reasons; if a multiple food sensitization was suspected, children received a oligoantigenic diet or a aminoacid formula.

The severity of skin and/or respiratory disease was assessed by classic clinical scores.

Individualized treatment was based on age, clinical manifestations, food proved to be responsible for symptoms. Dietary therapy aimed eliminating food/foods in all its forms, including as ingredients in commercial products. We continued breastfeeding in exclusively breast-fed infants, restricting potential allergenic foods in the mother's diet; maternal milk was supplemented with extensively hydrolyzed formula or soy-based protein if we excluded soy concomitant sensitization. Every novel complementary food was introduced after 6 months of age: meat (chicken/turkey), rice, vegetables (carrots, potatoes, green beans, bell peppers, spinach), fruit (apples, pears, bananas, peaches, apricots, plums), egg yolk, cereals (corn). Small infants with cow's milk allergy received extensively hydrolysed

formulas or, if symptoms persisted, amino acid-based formulas. Atopic eczema (AE) therapy was individualized based on age, SCORAD value, *Staphylococcus aureus* infection, the presence of other allergic diseases: elimination diet, environmental control measures, combating dry skin, topic anti-inflammatory therapy (low potency topical corticosteroid in cream forms) in mild or moderate exacerbations (5-7 days) under the supervision of potential side effects, short course of systemic corticosteroids in severe exacerbations, calcineurin inhibitors (pimecrolimus 1%) over the age 2 years in long term administration (at least 6 weeks), antibiotics in case of staphylococcal superinfection. Treatment of respiratory symptoms: bronchial asthma (BA), allergic rhinitis (AR) was correlated with the stage of severity (1).

## RESULTS

The 116 children were divided into 3 groups according to age at diagnosis (group I – 35 children under 1 year, group II – 28 children aged 1-2 years, group III -53 children aged 2-3 years). The average age at admission was 23 months (0.5 to 36 months) and the median follow-up – 22 months. Distribution by age group, sex and area of origin shows lots homogeneity, in all age groups we note the higher rate, over 60% of male subjects and in urban areas.

Frequency of risk factors for allergic sensitization was: artificial feeding in the first hours of life (74.1%), urban provenience (67%), introduction of solid foods during the first 6 months (60.3%), family atopy (57.8%), maternal atopy (25%), birth in cold weather (53%), cesarean delivery (47.4%), breastfeeding less than 3 months (44.8%), repeated and/or prolonged antibiotic cures before diagnosis, especially in respiratory forms (29.3%). There were no statistically significant differences between the study groups regarding age of onset of allergic manifestations and risk factors.

Regardless of the study group, the onset of allergic manifestations occurred at ages between 5 and 11 months; there are statistically significant differences ( $p < 0.001$ ) between age of onset of symptoms and age at diagnosis after infancy (Figure 1).

Cases of AE (n-66), isolated (n-36) or associated with respiratory symptoms (n-30) on the first admission were more common in infants. Distribution by disease severity score (SCORAD) showed predominance of cases with mild severity in all groups. Foods most often involved in cases of AE were cow's milk (71.2%), egg white (30.3%), soy (13.6%), peanuts (13.6%). Only one food sensitiza-

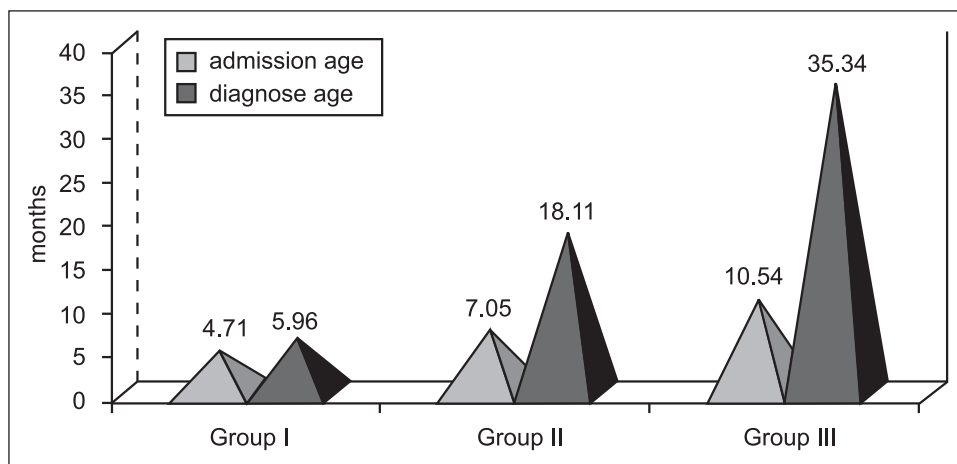


FIGURE 1. Average age (months) at admission compared with age at onset

tion was detected in 25 cases of AE (38%): cow’s milk (22 cases) or egg white (3 cases) without statistically significant correlation with the disease’s severity. The multiple food sensitization was common in all groups investigated, especially in children with mild severity of AE ( $p = 0.426$ ).

Microbiological examination of cutaneous lesions documented the presence of *S aureus* in 23 of the cases of AE; in most cases (15/23) we isolated methicillin-resistant strains.

Cases with asthma symptoms at admission (n-59), isolated (n-29) or associated with AE (n-30) were rated mostly in stage II of severity in all study groups. Foods most often involved, in mono- or multiple food sensitizations were cow’s milk (40 cases), egg white (26 cases), casein (17 cases), peanuts (13 cases), soybeans (10 cases), wheat flour (5 cases), nuts (4 cases) and rye flour (3 cases). Only one food allergy had been proven in 24 cases (40.7%) of the cases of AB + / \_AE, food responsible being cow milk (70.8%), egg white (20.8%) and peanuts (8.3%).

Correlation between severity stage and certain foods showed that cow’s milk protein allergy had increased frequencies, regardless of the stage of severity.

Children with AE associated later: asthma (54.5%), allergic rhinitis (21.8%), hives (12.7%) and digestive symptoms (1.8%) (Figure 2). Bronchial asthma was followed in evolution by AE (25%), hives (32.1%) and allergic rhinitis (10.7%) (Figure 3).

The average time we identified respiratory symptoms after the onset of skin or gastrointestinal manifestations was significantly lower in group II than the other investigated groups ( $p < 0.05$ ,  $p < 0.001$ ) (Table 1).

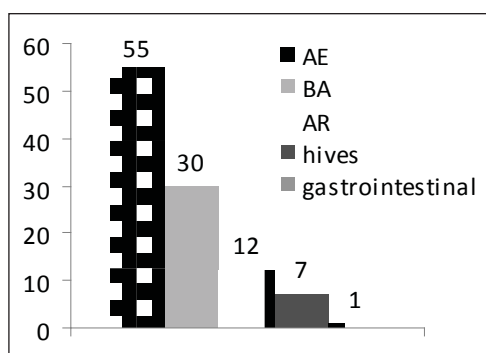


FIGURE 2. Evolution of EA

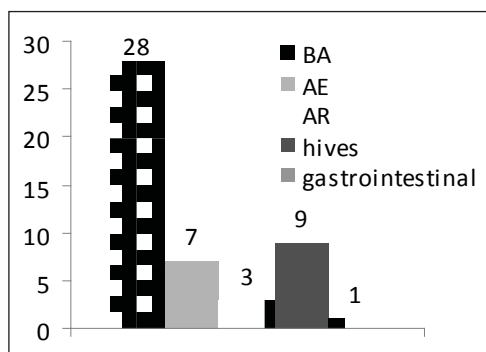


FIGURE 3. Evolution of AB

TABEL 1. Average period of respiratory symptoms occurrence after skin or gastrointestinal manifestations

Group	I	II	III	Gastrointestinal onset manifestations
I	-	t = 26.13 p < 0.001	t = 0.63 p > 0.05	
II	t = 2.12 p < 0.05	-	t = 9.35 p < 0.001	
III	t = 0.12 p > 0.05	t = 2.147 p < 0.05	-	
Skin onset manifestations				

Individualized follow-up documented occurrence of respiratory events (AB and/or RA), most often by multiple air allergens sensitization (58

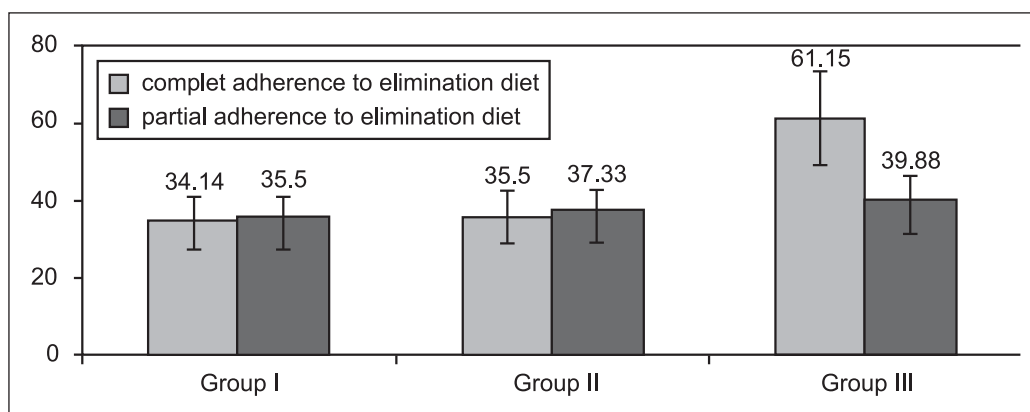


FIGURE 4. The average age of tolerance depending on the elimination diet compliance

cases, 50%). 27 children with egg allergy during the first three years of life had respiratory symptoms with sensitization to allergens at the end of the follow-up period. Oral tolerance for one or more foods installed in 43 children, most commonly for milk and egg white at a mean age of 57 months age. Oral tolerance was achieved in 11/28 cases (39% – average age of 42 months in children with concomitant/exclusive sensitization casein).

Correlation of adherence to elimination diet to age of achieving tolerance demonstrated statistically significant values only in children 2 years older ( $p < 0.05$ ) (Figure 4).

## DISCUSSION

Allergy disease begins early in the first years of life. It is the result of mutual interaction between genetic factors, environmental factors (formula feeding, incorrect introduction of solid foods, exposure to cigarette smoke, pollution, repeated/prolonged antibiotic cures, parasites) and immunological “physiological” age-depending immaturity (2, 3). The skin and/or respiratory manifestations of allergy in early childhood may evolve in stages, simultaneously or alternatively, proving that allergy is a systemic disease that can shape early a “march”. Severe EA sometimes is associated with BA (“dermo-respiratory syndrome”). Food sensitization is more common in early childhood; the frequency drops to 50% at 4-7 years old, being sometimes replaced by the respiratory allergies.

Real onset of allergic manifestations linked to food sensitization was under one year of age (5-11 months) in all cases. There were statistically significant differences between age of onset and the age in which patients were hospitalized and explored, suggesting the existence of difficulties in recognizing the disease and/or poor cooperation of the various persons implicated in the care of the sick children.

Skin symptoms (AE or hives) were the predominant manifestations of the onset of the allergic march, issues similar to those reported in the literature (4), etiologically dominated by cow’s milk and egg white sensitization. Cases of multiple food allergy raised complex nutritional challenges imposed by the difficulty of prescribing individualized diet based on age, nutritional status, socio-economic status of parents, need to cover the intake of minerals and vitamins and dietary diversity to ensure compliance.

The superantigens intervention in the complex pathogenesis of atopic eczema causes corticosteroid resistance, T lymphocyte activation; the value of IgE antibody directed against staphylococcal superantigens correlates with disease severity (5). *S. aureus*, often methicilin-resistant, superinfection of the skin lesion was documented in one third of disease’s exacerbations, requiring targeted antibiotics according to antibiogram.

Food allergens-triggered respiratory symptoms are recognized by over 40 years (6), but less evoked in current practice. Patients with chronic cough and/or persistent recurrent wheezing without fever were treated by repeated and/or prolonged antibiotic courses before hospital admission that worsened gut microbiota disruption characteristic to atopic children (dominated by clostridia) (7). The oligosaccharides found in human milk (N acetylglucosamine, glucose, galactose) are specific growth factors for bifidobacteria; lactoferrin, some fats sIgA inhibit growth of micro-organisms (8). However, breastfeeding was not a protective factor for 10 infants fed exclusively with breast milk in which allergic manifestations’ onset was in the first 6 months of life. Allergenic food restriction identified by the presence of specific serum IgE in infants was the successful therapeutic intervention in all cases.

The notion known as “allergic march” emerged in the study group by raising staggered amplifica-



tion correlated with clinical manifestations; sensitization to aeroallergens was evidenced in 50 percents of patients diagnosed with food allergy in the first three years of life. Early sensitization to cow's milk, egg and house dust is a early predictive factor for the evolution of allergic march, persistence of AE and emergence of BA (9), especially in infants with familial allergic risk (10). Mutations of filaggrin-gene (1q21) that are present in 10% of the general population are associated with early onset, severe and persistent development of atopic eczema, and recently, the risk of subsequent development of respiratory allergy. Filaggrin dysfunction has been shown to increase skin absorption of the allergens

that is followed by systemic immune response recalling in debates the "allergic march" (11).

## CONCLUSIONS

Secondary and tertiary prevention measures applied in children with food induced allergic manifestations did not prevent the evolution towards multiple sensitizations and complex clinical manifestations. The "inaugural" atopic eczema was followed by respiratory allergic manifestations in 28/55 case. Early primary prevention measures could be facilitated by further detailed genetic studies in high risk atopic children.

## REFERENCES

1. **Bacharier L.B., Boner A., Carlsen K.H., Eigenmann P.A. et al.** – Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy* 2008; 63(1):5-34
2. **Rona R.J., Keil T.K., Summers C., Gislason D., Zuidmeer L. et al.** – The prevalence of food allergy: A meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120(3):637-646
3. **Holloway J.W., Cakebread J.A., Holgate S.T.** – The genetics of allergic disease and asthma in *Pediatric Allergy-Principles and Practice* (ed Leung DYM et al) 2003:23-38
4. **Zheng T., Yu J., Zhu Z.** – The Atopic March: Progression from Atopic Dermatitis to Allergic Rhinitis and Asthma. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2011; 3(2):67-73
5. **Akdis C.A. et al.** – Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/ PRACTALL Consensus Report. *Allergy* 2006; 61:969-987
6. **Moneret-Vautrin D.A., Kanny G., Thevenin F.** – L'asthme par allergie alimentaire. *Rev Med Interne* 1996; 17:551-557
7. **Gaskins H.R., Croix J.A., Nakamura N., Nava G.M.** – Impact of the intestinal microbiota on the development of mucosal defense. *Clinical Infectious Disease* 2008; 46:(S)80-6
8. **Ouwehand A.C.** – Antiallergic effects of probiotics. *The Journal of Nutrition* 2007; 794S-797S.
9. **Halken S.** – Prevention of allergic disease in childhood: clinical and epidemiological aspects of primary and secondary allergy prevention. *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15(16):9-32
10. **Dutau G., Rance F.** – Epidemiology of asthma and food allergy. *Revue Francaise d'Allergologie* 2011; 51(3):248-254
11. **Van den Oord R.** – Filaggrin gene defects and risk of developing allergic sensitization and allergic disorders: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009; 339:b2433