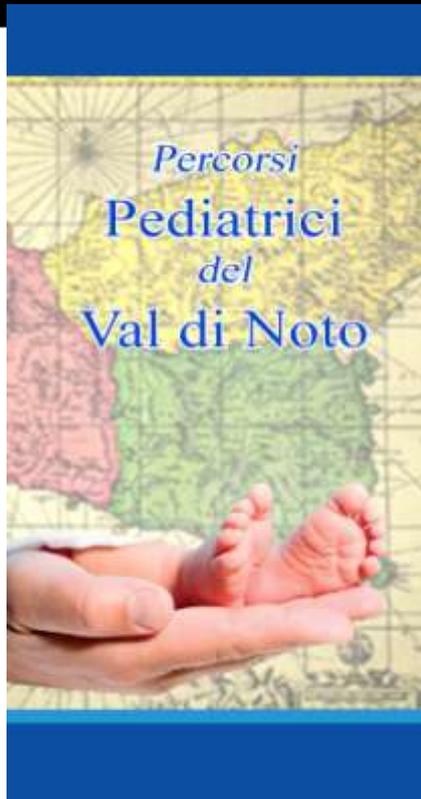


Vittoria 21 aprile 2018



*Le allergie alimentari*  
*Salvatore Leonardi*

*Direttore UOC Broncopneumologia pediatrica e Fibrosi Cistica*

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI CATANIA**  
**DIPARTIMENTO DI PEDIATRIA**



- 
- La dieta
  - La diagnostica di laboratorio
  - La terapia
  - Immuno-patogenesi

# L' allergia agli alimenti: la dimensione del problema

## EPIDEMIOLOGIA DELL'ALLERGIA ALIMENTARE

La pubblica percezione dell'importanza delle reazioni allergiche agli alimenti eccede la prevalenza di queste reazioni identificata con gli studi clinici. Gli studi eseguiti sia nei bambini che negli adulti indicano che mediamente il 25% della popolazione "crede" di soffrire di allergia alimentare, mentre tale prevalenza è in realtà molto minore.

I risultati di prevalenza derivati dal **"vissuto parentale"** era pari al **43%**, mentre il test di scatenamento orale (specifico per quella proteina alimentare) confermava un'**allergia alimentare solo nell'8% dei casi.**



- 3-5% della popolazione pediatrica fino a 8 anni
- 6-8% dei lattanti
-

# Epidemiologia delle AA



4-8% bambini < 2 anni di vita; 1-4% bambini > i 3 anni di età e adulti

NEONATI/LATTANTI	BAMBINI	ADOLESCENTI
Latte Vaccino	<i>Latte Vaccino</i>	Arachidi
Uovo	<i>Uovo</i>	Mandorle
Cereali	<i>Arachidi</i>	Nocciole
	<i>Mandorle/Noci/Nocciole</i>	Pesce
	<i>Soia</i>	Frutti di mare
	<i>Frumento</i>	Legumi
	<i>Pesce</i>	Frutti
	<i>Frutti di mare</i>	
<i>90% delle AA</i>		<i>The big eight</i>

Caffarelli C, Baldi F, Bendandi B, Calzone L, Marani M, Pasquinelli P, EWGPAG "Cow's milk protein allergy in children: a practical guide". Italian Journal Pediatr 2010; 36:10

# Lo spettro dell'allergia alimentare nel bambino

- Proctite, colite, enterocolite
- Malassorbimento, Vomito
- Stipsi, Coliche
- Esofagite eosinofila
- Anemia sideropenica
- Dermatite atopica
- Orticaria
- Sindrome orale allergica
- Asma, Rinite
- Shock anafilattico



# SHOCK ANAFILATTICO

Paziente da  
maneggiare  
“con cura”!!

causa da alimenti: 7,6 casi su

Nei bambini l'allergia alimentare è responsabile di circa la metà degli episodi di anafilassi



Bock SA et al, JACI 2007

Pumphrey RS, NFS 2004

## ➤ La dieta

➤ La terapia

➤ La diagnostica di laboratorio

➤ Immuno-patogenesi

➤ La storia

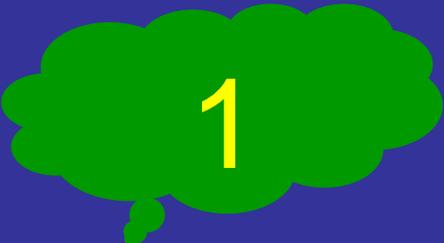
# Caso clinico: eta' 10 mesi

- familiarità positiva per atopia (madre con oculorinite primaverile e SOA)
- nata a termine parto eutocico, PN 3.960, perinatalità regolare, LM esclusivo, crescita regolare
- all'età di circa un mese aggiunta con latte adattato; **a quaranta giorni di vita, durante una pasto con latte di formula, comparsa di orticaria con angioedema al volto, un episodio di vomito e qualche colpo di tosse.** Viene condotta in PS dove arriva dopo circa un'ora.
- condizioni cliniche buone, presenta orticaria diffusa, parametri cardiocircolatori e respiratori nella norma.

- sospetta APLV

slgE LV 24

KU/L Test epicutanei positivi per LV con  
diametro di 6 X8 mm



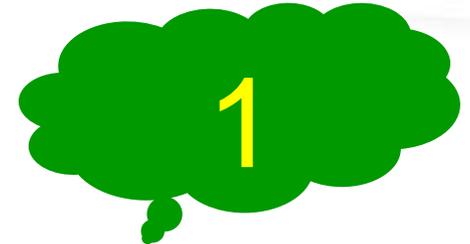
1

■ SENSIBILITA' sIgE: 87% (75-94%)

■ SENSIBILITA' SPT: 88% (76-94%)

■ SPECIFICITA' sIgE 48% (36-59%)

■ SPECIFICITA' SPT: 68% (56-77%)



■ Soares-Weiser K et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group (2014).

■ The diagnosis of food allergy: a systematic review and meta-analysis. Allergy 69:76–86

- sospetta APLV. Iniziata supplementazione con miscela di aminoacidi.



# APLV - formula sostitutiva

Clinical presentation	1st choice	2nd choice
Anaphylaxis	AAF	eHF
Acute urticaria or angioedema	eHF	AAF/SF
Atopic dermatitis	eHF	AAF/SF
Immediate GI allergy	eHF	AAF/SF
Allergic eosinophilic esophagitis	AAF	
GERD	eHF	AAF
CMP-induced enteropathy	eHF	AAF
FPIES	eHF	AAF
CMP-induced gastroenteritis/proctocolitis	eHF	AAF
Severe irritability (colic)	eHF	AAF
Constipation	eHF	AAF



## Alternative al latte materno

### IDROLISATI SPINTI

- 1° scelta nell'allergia alle PLV in particolare con manifestazioni G.I. nei primi 6 mesi vita
- Soggetto allergico alle PLV con sensibilizzazione 2° alla soia
- L'idrolisato di caseina è meno allergizzante dell'idrolisato di sieroproteine

### LATTE DI SOIA

- Adeguatezza nutrizionale
- Sapore accettabile
- Basso costo
- Utilizzabile nell'APLV IgE mediata senza compromissione intestinale nei b. >6 mesi
- E' consigliato nell'enterocolite
- Rischio elevato di sensibilizzazione 2°

### FORMULE A BASE DI A.A.

- Pochi dati relativi alla tollerabilità biochimica di queste formule
- Normale accrescimento
- Scarsa palatabilità
- Costo elevato

Buona alternativa ?

### LATTE DI RISO

- Una possibile fonte proteica alternativa
- Buona tollerabilità sul piano allergologico
- Adeguatezza nutrizionale
- Limitato numero di studi

### LATTE DI CAPRA

- Inadeguato 1° per eccessiva quota proteica, osmolarità, carico renale di soluti
- Deve essere diluito
- Povero di vitamina B2, B6, C, D ferro, acido folico
- Difficile reperimento
- Costo elevato

Cross-reattività con p.l.v. (90%)

### LATTE DI ASINA

- Simile al latte materno buona palatabilità
- Buono l'assorbimento di Ca
- Basso carico renale di soluti
- Basso contenuto lipidico e calorico
- Elevato contenuto di acidi grassi polinsaturi
- Ricco di sostanze probiotiche

- 
- sospetta APLV. Iniziata supplementazione con miscela di aminoacidi. **3** mesi di assenza della sintomatologia dopo 3 mesi di trattamento. sIgE LV 24 KU/L - Test epicutanei positivi per LV con diametro di 6 X8 mm.
  - svezzamento a cinque mesi; dieta senza PLV e carni bovine
  - introduzione di grano, pesce e uovo entro sette mesi.

# APLV - dieta complementare

Non benefici dalla ritardata introduzione di alimenti ad alto rischio.

Tutti i bambini allergici alla carne bovina lo sono anche al LV ma non è vero il contrario

Un test di provocazione orale (TPO) per carne bovina nel bambino con APLV consente di introdurla 8-9 volte su 10.



Fleischer DM, Spergel JM, Assa'ad AH, Pongracic JA. *Primary prevention of allergy disease through nutritional interventions.* J Allergy Clin Immunol Pract. 2013; 1:29-36

# APLV - storia naturale

- Tolleranza: >50% a 1 anno
- >75% a 3 anni
- >90% a 6 anni
  
- Rivalutazione : ogni 6-12 mesi

WAO DRACMA 2010



# Follow up e rivalutazione

- sIgE per LV negative
- Test epicutanei per LV negativi
- “The negative predictive value of skin prick test/specific IgE for immediate reaction is excellent (>95%)”
- Caffarelli C, Baldi F, Bendandi B, Calzone L, Marani M, Pasquinelli P, EWGPAG Cow’s milk protein allergy in children: a practical guide. Italian Journal Pediatr 2010; 36:10
- Celik-Bilgili S, Mehl A, Verstege A, et al: The predictive value of specific immunoglobulin E levels in serum for the outcome of oral food challenges. Clin Exp Allergy 2005, 35:268-73 •

- a 11 mesi viene rivalutata.
- test epicutanei per LV negativi
- **slgE LV <0.35 KU/L**
- challenge con latte adattato in aperto, con accesso venoso, senza comparsa di reazione avverse. **Viene dimessa con dieta libera.**



# APLV: Conclusioni

- la diagnosi di APLV sembra probabile qualora le sIgE nei confronti del latte vaccino siano  $\geq 5$  KUA/L nei bambini  $< 2$  anni.

# APLV: Conclusioni

- “OFC is not indicated in children with a clinical history suggestive of allergy and positive results in skin tests or specific IgE (5) (grade 1A). The clinical history is considered suggestive of allergy if associated with an IgE-dependent mechanism – if cutaneous signs (eczema, rash, urticaria, angioedema), gastrointestinal signs (nausea, vomiting, diarrhoea, abdominal pain), respiratory signs (rhinoconjunctivitis, cough, respiratory distress, bronchospasm) and/or arterial hypotension occur shortly after ingesting the food”
- Oral food challenge in children: an expert review - Position paper of the Section of Pediatrics of the French Society of Allergology and Clinical Immunology (SFAIC) and of the Pediatric Society of Pulmunology and Allergology (SP2A) – Eur Ann Allergy Immunol vol 41, N 2, 35-49, 2009



➤ La dieta

➤ **La terapia**

➤ La diagnostica di laboratorio

➤ Immuno-patogenesi

➤ La storia

«La terapia attuale delle Allergie Alimentari è basata sulla identificazione dell'alimento scatenante e sulla sua esclusione»

*Sampson HA J Allergy Immunol 1999*

Nonostante gli sforzi dei pazienti e delle loro famiglie per evitare i cibi scatenanti le assunzioni accidentali sono frequenti

*Yu et al J Allergy Immunol 2006 - Book et al J Allergy Immunol 2007*

**Conclusion: a diet of exclusion does not absolutely preserve patients from allergic reactions, that can develop also after their cooking steams inhalation.**

Vitaliti et al. *Journal of Inflammation* 2014, **13**:17  
<http://www.inflammationjournal.com/content/13/1/17>



ITALIAN JOURNAL  
OF PEDIATRICS

**CASE REPORT**

**Open Access**

## Urticaria and anaphylaxis in a child after inhalation of lentils vapours: a case report and literature review

Giovanna Vitaliti\*, Ignazio Morselli, Valeria Di Stefano, Angela Lanzafame, Mario La Rosa and Salvatore Leonardi

# Caso clinico

**Giorgia**





# Giorgia



- 3,5 anni
- Alla nostra osservazione per **allergia all'uovo: SPT + x albume**
- dispnea, tosse e wheezing*
- reazioni cutanee eczematose, pruriginose, diffuse
- Alla semplice inalazione: grave riacutizzazione respiratoria!!**
- Al tentativo di introduzione: **ricomparsa della sintomatologia.**
- Recente rivalutazione con sIgE per albume >50 KU/L
- **Dieta di esclusione per uovo e derivati.**



## Caso clinico

# Giorgia

Aveva eseguito le indagini allergologiche...

**IgE totali: 231 UI/mL**

**RAST test per alimenti:**

**Albume: 46,4 kUA/L**

**Tuorlo: 2,48 kUA/L**

**Latte: 1,3 kUA/L**

**Lattoalbumina: 1,38 kUA/L**

**Lattoglobulina: 0,7 kUA/L**

**Caseina: 0,09 kUA/L**

**Altri allergeni: < 0,05 kUA/L**

## Caso clinico

# Giorgia

...Prick by Prick per uovo (albume fresco):

**positivo**



# Caso clinico

## Giorgia

### END-POINT TEST:

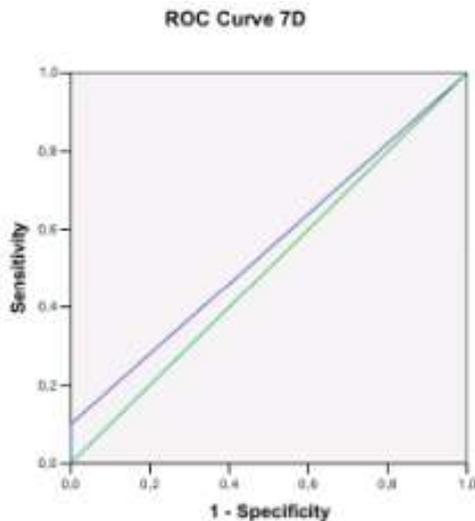
sicuro

economico

semplice

### SPT con progressive diluizioni dell'allergene fresco

Bellini et al. *Italian Journal of Pediatrics* 2011, 37:52  
<http://www.ijponline.net/content/37/1/52>



Diagonal segments are produced by ties.

Figure 6 Receiver operating characteristic (ROC) analysis of a positive OFC, calculated for 7D EPT dilution

prevedere l'outcome del challenge: **SPECIFICITA' 100%**  
 per meglio "quantificare" e monitorare il risultato dello SPT

Azienda Ospedaliero-Universitaria  
 "Policlinico Vittorio Emanuele II"  
 DIPARTIMENTO DI PEDIATRIA  
 U.O.C. DI SPINOCOLONILOGIA PEDIATRICA  
 ALLERGICIA E IMMUNOLOGIA CLINICA

SCREENING ALLERGOLOGICO

ROSSANO VENE GIORGIA

Nome \_\_\_\_\_ Cognome \_\_\_\_\_

<input type="checkbox"/> Latte vaccino	Prima	0
<input type="checkbox"/> Caseina	Prima	0
<input type="checkbox"/> Proteine idrolizzate	Prima	0
<input type="checkbox"/> B lattosio	Prima	0
<input type="checkbox"/> Glutine	Prima	0
<input type="checkbox"/> Uova	Prima	0

1/4096 (Prima) 0  
 1/2048 (Prima) 0

1:2



1:4096



# Caso clinico

## Giorgia

# ImmunoCAP® ISAC

Estratti allergenici tradizionali: miscela di antigeni

Antigeni molecolari:

- ✓ Proprietà strutturali e biochimiche **differenti**
- ✓ Omologia strutturale e biochimica tra antigeni molecolari diffusi: **CROSS REATTIVITA'**
- ✓ **Diagnosi**, quindi terapia e prognosi, **più accurata**

Nome completo	Conc
nGal d 1	13,2 KUAI
nGal d2 (Ovalbumina)	8,26 KUAI
nGal d 4	0,61 KUAI

**Sintomi sistemici**

**+ TERMO-RESISTENZA -**

<b>+</b>	<b>GAL d1</b>	GAL d2
		GAL d3
<b>-</b>		<b>GAL d4</b>

**PEPSINO-RESISTENZA**

**Lievi sintomi locali (SOA)**



## Caso clinico

# Giorgia

...dopo avere ottenuto il consenso informato...

## S.O.T.I

Specific Oral Tolerance Induction

EXPERT  
REVIEWS

## Immunotherapy: a new horizon for egg allergy?

*Expert Rev. Clin. Immunol.* Early online, 1–10 (2014)

Andrea D Praticò<sup>\*1</sup>,  
Gianni Mistrello<sup>2</sup>,  
Mario La Rosa<sup>1</sup>,  
Michele Miraglia Del  
Giudice<sup>3</sup>,  
Gianluigi Marseglia<sup>4</sup>,  
Carmelo Salpietro<sup>5</sup> and  
Salvatore Leonardi<sup>1</sup>

Egg allergy is the second most frequent food allergy in children of the Western Countries, with an overall prevalence of 1–3%. Today strict avoidance diet is the only treatment, but its feasibility is difficult to obtain in childhood because of the large amount of egg proteins present in different foods. From 1998, a growing number of protocols on immunotherapy for egg allergy have been published, but all of them differ for patients' age, inclusion of high-risk patients, amount of allergen administered, duration of the protocols and presence of a control group. We reviewed the protocols performed in the last 15 years, to underline the most important issues in this kind of food immunotherapy, and the rates of tolerance or desensitization induction.

Andrea D Praticò<sup>\*1</sup>,  
Gianni Mistrello<sup>2</sup>,  
Mario La Rosa<sup>1</sup>,  
Michele Miraglia Del  
Giudice<sup>3</sup>,  
Gianluigi Marseglia<sup>4</sup>,  
Carmelo Salpietro<sup>5</sup> and  
Salvatore Leonardi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unit of Pediatric Pneumology  
and Cystic Fibrosis, University of  
Catania, Catania, Italy

<sup>2</sup>Research Department, Lafarma, Milan,  
Italy

<sup>3</sup>Department of Pediatrics F. Fedè,  
Seconda University of Naples, Naples,  
Italy

<sup>4</sup>Department of Paediatrics - Founda-  
tions IRCCS Policlinico San Matteo,  
University of Pavia, Milan, Italy

<sup>5</sup>Unit of Genetics and Pediatric Immu-  
nology, University of Messina, Italy

\*Author for correspondence:  
Tel.: +390 953 782 686  
Fax: +390 953 782 385  
teremere179@tin.it

EXPERT  
REVIEWS

# Immunotherapy: a new horizon for egg allergy?

Expert Rev. Clin. Immunol. Early online, 1–10 (2014)

**Table 2. Randomized, controlled clinical trials.**

Study (year)	Protocol duration	Type of study	Food vehicle	Age of patients	Patients (n)	Maintenance dosage	Results	Ref.
Patriarca et al. (2007)	140 days	Non-blinded clinical trial	RE	3–16 years	14 OIT 4 elimination diet	6.3 g of egg proteins (50 ml shaken egg)	71% DES	[29]
Morisset et al. (2007)	6 months	Non-blinded clinical trial	RE	1–8 years	49 OIT 35 elimination diet	7 g of egg proteins	69.4% DES in OIT group 51.4% DES in avoidance group	[31]
Staden et al. (2007)	67 days	Non-blinded clinical trial	PE	0.6–12.9 years <sup>a</sup>	11 OIT 10 elimination diet	2.8 g of egg proteins	36% TOL	[30]
Fuentes-Aparicio et al. (2012)	13 weeks (4–28)	Non-blinded clinical trial	PE	5–15 years	40 OIT 32 elimination diet	8 g of egg proteins	92.4% DES	[19]
Leonard et al. (2012)	6–12 months	Non-blinded clinical trial	BE	1.6–15.8 years	79 OIT 47 elimination diet	2 Baked egg/week (3.42 g proteins/day)	53% DES raw and baked egg 36% DES only baked egg	[49]
Burks et al. (2012)	22 months	Double-blind clinical trial	FEW	5–11 years	40 OIT 15 placebo	1.6 g of egg proteins	10 months OIT = 55% DES 22 months OIT = 75% DES 24 months = 28% TOL <sup>a</sup>	[17]
Dello Iacono et al. (2013)	6 months	Non-blinded clinical trial	RE	5–11 years <sup>b</sup>	10 OIT 10 elimination diet	5 g of egg proteins	No patients reached maintenance dosage	[33]
Meglio et al. (2013)	6 months	Non-blinded clinical trial	RE	4–14 years	10 OIT 10 elimination diet	3.1 g of egg proteins (25 ml egg)	80% DES	[32]

<sup>a</sup>This range of age include also patients with cow milk's allergy.

<sup>b</sup>Tolerance was assessed after 22 months of OIT and 2 months of total egg avoidance.

<sup>c</sup>Children with very severe egg allergy.

DES: Desensitization; OIT: Oral immunotherapy; PE: Powdered egg; FEW: Powdered egg white; RE: Raw egg; TOL: Tolerance.

“...oral immunotherapy should not currently be recommended as routine treatment . In light of its potential benefit, it should be performed only in highly specialized centers, with expert staff and adequate equipment, and in accordance with clinical protocols approved by local ethics committees”

**Allergy**

EUROPEAN JOURNAL OF ALLERGY  
AND CLINICAL IMMUNOLOGY



POSITION PAPER

## **EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines: diagnosis and management of food allergy**

A. Muraro<sup>1,\*</sup>, T. Werfel<sup>2,\*</sup>, K. Hoffmann-Sommergruber<sup>3,\*</sup>, G. Roberts<sup>4,5,6</sup>, K. Beyer<sup>7</sup>,  
C. Bindslev-Jensen<sup>8</sup>, V. Cardona<sup>9</sup>, A. Dubois<sup>10</sup>, G. duToit<sup>11,12</sup>, P. Eigenmann<sup>13</sup>, M. Fernandez Rivas<sup>14</sup>,  
S. Halken<sup>15</sup>, L. Hickstein<sup>16</sup>, A. Høst<sup>14</sup>, E. Knol<sup>17</sup>, G. Lack<sup>11,12</sup>, M. J. Marchisotto<sup>17</sup>, B. Niggemann<sup>7</sup>,  
B. I. Nwaru<sup>18</sup>, N. G. Papadopoulos<sup>19,20</sup>, L. K. Poulsen<sup>21</sup>, A. F. Santos<sup>11,22,23</sup>, I. Skypala<sup>24</sup>,  
A. Schoepfer<sup>25</sup>, R. Van Ree<sup>26</sup>, C. Venter<sup>4</sup>, M. Worm<sup>7</sup>, B. Vlieg-Boerstra<sup>27</sup>, S. Panesar<sup>28</sup>, D. de Silva<sup>29</sup>,  
K. Soares-Weiser<sup>30</sup>, A. Sheikh<sup>28,31</sup>, B. K. Ballmer-Weber<sup>32</sup>, C. Nilsson<sup>33</sup>, N. W. de Jong<sup>34</sup>,  
& C. A. Akdis<sup>35,36</sup> on behalf of the EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group

# Caso clinico

## Giorgia

### Protocollo S.O.T.I.:

#### Criteri di inclusione...

- Diagnosi di allergia all'uovo: **TPO**
- SPT albume, IgE albume > 2,5 kU/L
- Età: 3-12 anni
- Compliance, consenso informato

#### ... e di esclusione:

- Asma grave o recente shock anafilattico
- NO compliance e consenso informato



#### Fasi e tempi:

Tempo	Quantità (mg) uovo fresco	Posologia*	Dose cumulativa (mg)
0'	0,1	1/5 cps 0,05 mg (diluizione)	0,1
30'	0,25	1/2 cps 0,05 mg (diluizione)	0,35
60'	0,5	1 cps 0,05 mg	0,85
90'	1	2 cps 0,05 mg	1,85
120'	2	1 cps 0,2 mg	3,85
150'	4	2 cps 0,2 mg	7,85
180'	8	4 cps 0,2 mg	15,85
210'	16	1 cps 1 mg; 3 cps 0,2 mg	31,85
240'	30	3 cps 1 mg	61,85
270'	50	1 cps 5 mg	111,85
300'	100	2 cps 5 mg	211,85
330'	200	1 cps 20 mg	411,85

Settimana	Quantità uovo intero in polvere	Quantità di proteine
1	400 mg	<b>200 mg/die</b>
2	600 mg	<b>300 mg/die</b>
3	800 mg	<b>400 mg/die</b>
4	1000 mg	<b>500 mg/die</b>
5	1200 mg	<b>600 mg/die</b>
6	1400 mg	<b>700 mg/die</b>
7	1600 mg	<b>800 mg/die</b>
8	1800 mg	<b>900 mg/die</b>
9	2000 mg	<b>1000 mg/die</b>
10	2400 mg	<b>1200 mg/die</b>
11	2800 mg	<b>1400 mg/die</b>
12	3200 mg	<b>1600 mg/die</b>

180 giorni	1600 mg/die (3200 mg di uovo in polvere)
------------	--

# Study design: double-blind RCT peanut OIT

## Goals of treatment

Allergy

Desensitization

Tolerance

Maintenance phase

Meet criteria for assessing tolerance

4000 mg

Off OIT  
1 mo

Dose Escalation  
Peanut or Placebo

Failure ??

\*Food Challenge #1  
(OFC 1)

Food Challenge #2  
(OFC 2)

Food Challenge #3  
(OFC 3)

Initial escalation day – 6 mg

Build-up  
phase

1 peanut = 300 mg

JACI March 2011



# Caso clinico

## Giorgia

## Protocollo S.O.T.I.:

### Cosa fare in corso di SOTI ....

- Compilare diario clinico e terapeutico
- Farmaci di emergenza: informazione ai genitori
- Periodico follow up clinico in Ambulatorio



### ... e dopo la fase di mantenimento?

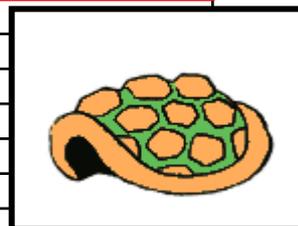
- Rivalutazione clinica e diagnostica del paziente: documentare eventuale tolleranza
- **TPO** con 6000 mg di albume in polvere (= 60 g di uovo fresco)



## Caso clinico

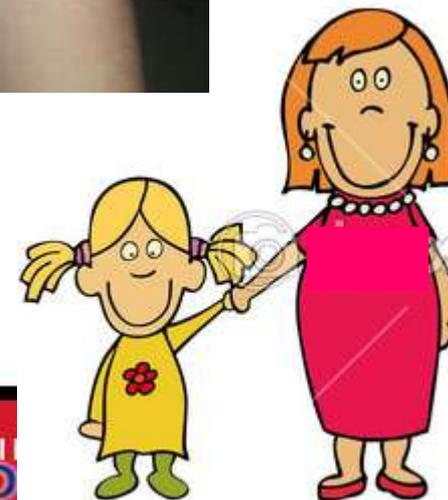
# Come sta Giorgia?

Settimana	Quantità uovo intero in polvere	Quantità di proteine
1	400 mg	200 mg/die
2	600 mg	300 mg/die
3	800 mg	400 mg/die
4	1000 mg	500 mg/die
5	1200 mg	600 mg/die
6	1400 mg	700 mg/die
7	1600 mg	800 mg/die
8	1800 mg	900 mg/die
9	2000 mg	1000 mg/die
10	2400 mg	1200 mg/die
11	2800 mg	1400 mg/die
12	3200 mg	1600 mg/die



Non ha avuto più asma...  
neanche se sbatto le uova...

...in generale sta meglio...e anche  
io, ho meno paura!!!



- La dieta
- La terapia
- **La diagnostica di laboratorio**
- Immuno-patogenesi
- La storia

# Giuseppe

■ 2a

■ Sintomi

- Asma
- Eczema

■ Espressività clinica confermata da ImmunoCAP® sIgE e Prick test positivi per:

- Uovo
- Latte
- Arachide
- Nocciola

# Giuseppe

## ■ Diagnosi:

■ - Allergia a uovo, latte, nocciola, arachide

## ■ Dieta di esclusione degli alimenti suddetti

■ Nessuna correlazione tra miglioramento o peggioramento dell'eczema con la dieta di esclusione.

# ImmunoCAP® ISAC: A quali pazienti?

- Pazienti multi-sensibili
- Pazienti complessi

Patients with .....

- Asthma

- Atopic dermatitis (No interference from high total IgE)

- Oral Allergy Syndrome

- Chronic urticaria

- Idiopathic anaphylaxis

- Unclear Gastrointestinal symptoms

# POLISENSIBILITA'

## ■ Co-Sensibilizzazione

**Allergeni genuini  
Idiotipo IgE diverso)**

**Sensibilizzazione IgE verso componenti molecolari diversi di specie allergeniche differenti (es: caseina e ovoalbumina, etc)**

proteine contenute in una ben definita fonte allergenica e molecole strettamente ad esse correlate sotto il profilo tassonomico (es. Ph1 p1/p5, Cupa1, Der p1, etc)

## ■ Cross-Reattività'

**Panallergeni  
Idiotipo IgE uguale**

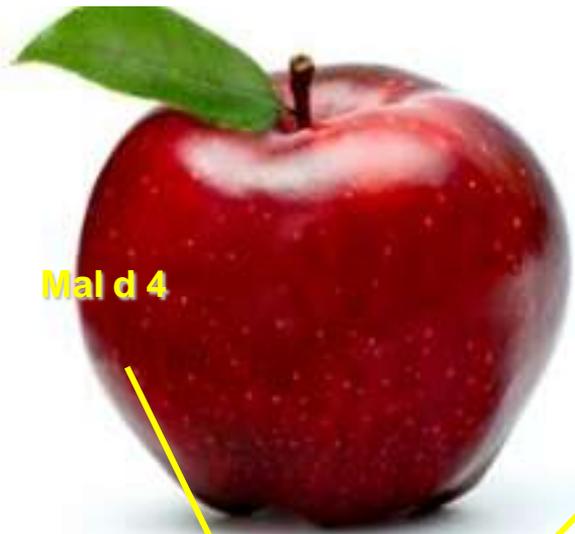
**Sensibilizzazione IgE verso componenti molecolari analoghe di specie allergeniche differenti (es: pollen-food allergy syndrome, latex-fruit syndrome, polisensibilizzazione a pollini, etc)** proteine con un ampio grado di omologia strutturale, ma non correlate tra loro, presenti in specie botaniche o zoologiche diverse, che possono essere o non essere tassonomicamente correlate (es: Bet v2, Der p10, etc).



**alimenti-alimenti  
inalanti-inalanti  
alimenti-inalanti  
latex-alimenti-inalanti**

# Principali famiglie di panallergeni vegetali ed animali

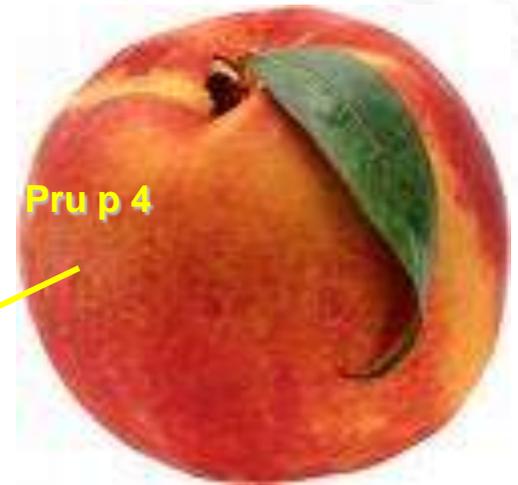
1. Bet v1-like protein (PR-10 protein)
2. Lipid transfer Proteins (LTP o PR-14 proteins)
3. Profiline
4. Pocalcine (Ca<sup>++</sup> binding proteins)
5. Seed Storage Proteins (SSP)
6. Parvoalbumine
7. Tropomiosine
8. Thaumatin-like proteins
9. Chitinasi
10. Oleosine



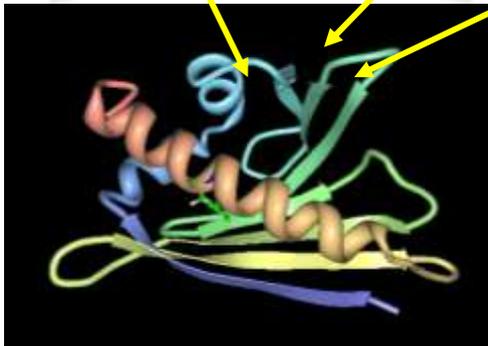
Mal d 4



Pru av 4



Pru p 4



Profilline

Potenzialità di causare reazioni gravi

# PROFILLINA

Circa 100 molecole, proteine citosoliche, presenti in tutte le cellule eucariotiche.

**Marker principale:** Bet v2 fortemente conservate in piante diverse (70-85% omologia) circa il 10-20% dei pz con pollinosi hanno IgE per profiline

Possibili cause di cross-sensibilizzazione tra pollini ed alimenti (10-30% allergie alimentari "pollen-related")

Fungono da allergeni INALATORI e ALIMENTARI (**Allergeni classe 2**)

Proteine termo-labili e gastro-labili altamente conservate nella filogenesi

## Clinica:

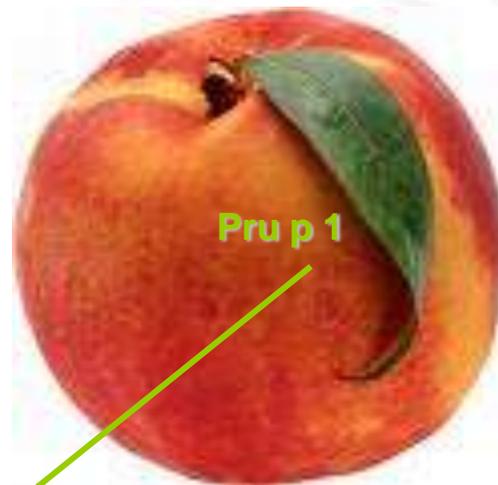
- Spesso silente
- **Sindrome orale allergica** da alimenti crudi e freschi
- Rari sintomi sistemici
- Tolleranza succhi di frutta
  
- **Alimenti implicati:**
  - Panallergene di tutti i vegetali
  - Marker: pomodoro, agrumi, melone, anguria, ananas, banana, cachi
  
- RAST: IgE specifiche per rBet v 2 +++ (DIAGNOSTICO)



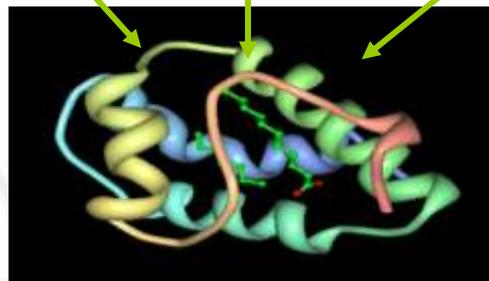
Mal d 1



Pru av 1



Pru p 1



Omologhi del Bet v 1  
PR-10

Potenzialità di causare reazioni gravi

# PR-10: allergeni omologhi di Bet v 1

Circa 50 molecole appartenenti alle “defence proteins” presenti in tessuti deputati alla riproduzione della pianta (semi, frutti, pollini)

Fungono da allergeni INALATORI e ALIMENTARI (**Allergeni classe 2**)

**Proteine termo-labili e gastro-labili**

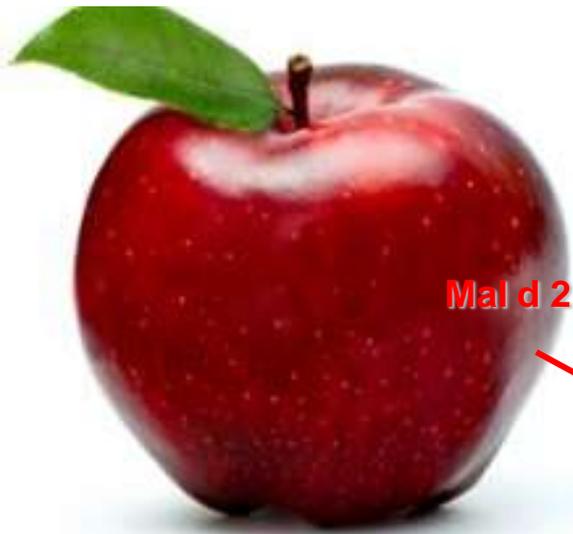
- **Clinica:**

- **SOA da alimenti crudi e freschi**
- Rari sintomi sistemici
- Tolleranza succhi di frutta

- Marker clinico: allergia a limone, banana, melone, pomodoro (in assenza di allergia al latex) o sensibilizzazione a numerosi pollini (no Parietaria)

- **Implicate in cross-reazioni inalanti –alimenti:**

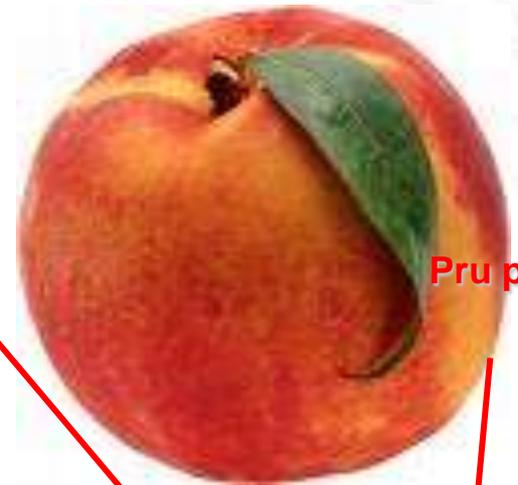
- Mela (marker), ciliegia, pera, albicocca, pesca
- Nocciola/noce, arachide
- Kiwi
- Ombrellifere (sedano, carota, finocchio)



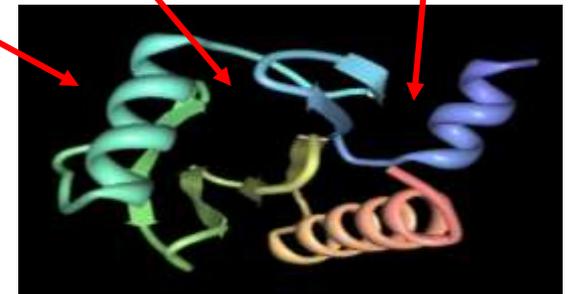
Mal d 2



Pru av 3



Pru p 3



Lipid Transfer Protein (LTP)

Potenzialità di causare reazioni gravi

# LIPID TRANSFER PROTEIN

Proteine monomeriche 7-9KD (40 proteine) con funzione di difesa (batteri, funghi, virus)

Fungono da allergeni INALATORI e ALIMENTARI (**Allergeni classe 1**)

**Allergeni inalatori ed alimentari**, resistenti alla proteolisi, pH, temperatura Proteine **termo-labili e gastro-labili**

Ampia distribuzione nel mondo vegetale, pur con differenze tra LTP della frutta, nuts, semi ed ortaggi/verdura.

**Marker in vitro: Pru p3**, marker clinico: allergia a buccia pesca ed a succhi di frutta

Rappresentano gli allergeni maggiori della Pesca (Pru p9), Mela (Mal d3), Albicocca (Pru ar3), ciliegia (pru p3), prugna, nocciola (Cor d8).

Quantita' variabile nell'alimento in rapporto a fattori come **maturazione, modalita' di conservazione, tipo di coltivazione (diff.fino a 100 volte)**

- **Clinica:**

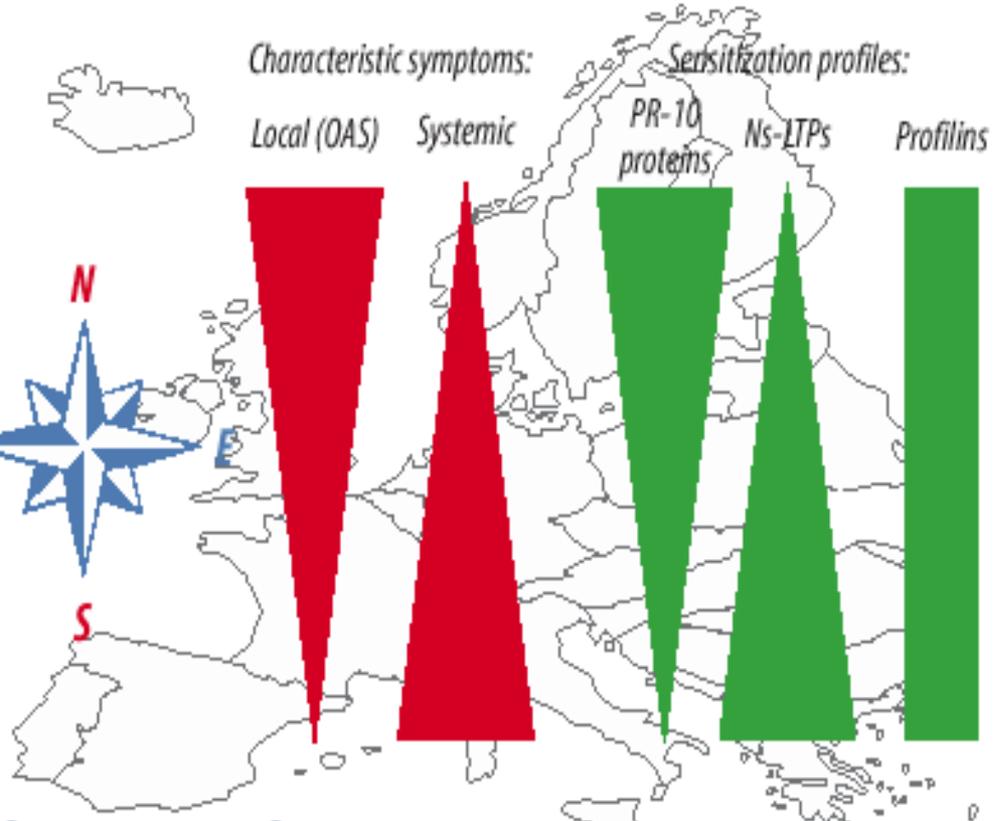
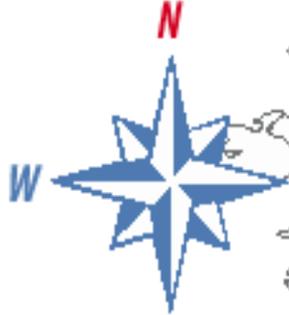
- SOA, orticaria, FDEIAn, anafilassi da alimenti crudi/cotti, freschi/conservati (succhi di frutta)
- Tolleranza frutta sbucciata, carota, sedano, patata, melone

- **Alimenti implicati:**

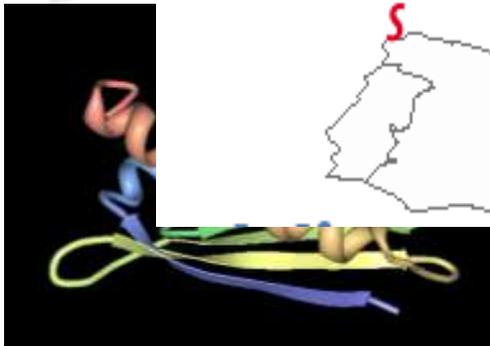
- Pesca (marker), rosaceae, noce/nocciola, arachide, mais, birra, uva ecc.
- Cross-reattività variabile dipendente dal livello di IgE



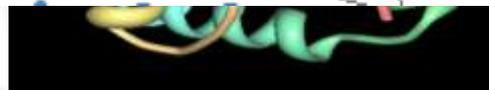
Mal d 4



Pru p 3



Profiline



Omologhi del Bet v 1 PR-10



Lipid Transfer Protein (LTP)

Potenzialità di causare reazioni gravi

- Nuove conoscenze in campo allergologico permettono oggi di comprendere meglio come mai alcuni pazienti con allergie respiratorie abbiano anche reazioni avverse ad alcuni alimenti. I responsabili **sono i panallergeni**, cioè allergeni presenti sia nei pollini delle piante che in alcuni alimenti, soprattutto frutta e verdura ma anche alcuni pesci come i crostacei, e che **possono dare allergie crociate** (dovute quindi alla sommatoria di esposizione ambientale ai pollini e assunzione di alimenti). **I panallergeni sono una decina ma i più frequenti sono tre, la profilina, la PR10 e la LTP, la più aggressiva delle tre** perchè è **gastroresistente e termo stabile** quindi **non viene degradata dal calore o dalla digestione** e può dare origine quindi **a sintomi non solo localizzati ma anche sistemici**. Chi è allergico alle LTP può avere una reazione allergica anche dopo un'attività fisica intensa se effettuata subito dopo l'assunzione di alimenti che la contengono, o per l'assunzione di alcuni farmaci, specialmente gli antinfiammatori non steroidei, sempre se assunti dopo un alimento a cui si è allergici, e questo spiega perchè talvolta una aspirina non crea nessun problema e un'altra può dare orticaria o altre reazioni avverse, semplicemente perchè magari poche ore prima si era assunto un frutto contenente LTP che non aveva però dato reazioni e non le avrebbe date se non si fosse aggiunta un'ulteriore fonte di innesco della reazione allergica. E se per i pazienti con reazioni lievi è sufficiente evitare gli alimenti contenenti il panallergene verso cui sono allergici per chi ha reazioni sistemiche severe il ricorso alla desensibilizzazione con vaccini specifici oggi è la soluzione più efficace. Ma per una diagnosi certa di allergia sono necessari alcuni test validati che sono i test cutanei, i test sul sangue e i test di provocazione che però oggi possono essere sostituiti - e sempre più lo saranno in futuro - da un nuovo test, e cioè l'attivazione dei basofili nel sangue - test molto più semplice del test di provocazione e che non comporta alcun rischio per i pazienti visto che si effettua su un campione di sangue.

# ISAC

## Latte e Uovo

- Probabile tolleranza
- **Challenge negativo**

## Arachide

- Conferma dell'allergia
- **No challenge**

## Polline di Betulla

- Conferma dell'allergia

## Nocciola

- Cross-reazione tra gli omologhi
- del panallergene PR-10
- **Challenge negativo**

Mainly species-specific food components						
Egg white	nGal d 2	Ovalbumin	2.2	ISU-E		
Peanut	rAra h 2	Storage protein, Conglutin	6.4	ISU-E		
	rAra h 3	Storage protein, 11S globulin	0.9	ISU-E		
Mainly species-specific aeroallergen components						
Tree pollen						
Birch	rBet v 1	PR-10 protein	11	ISU-E		
Cross-reactive components						
PR-10 protein						
Birch	rBet v 1	PR-10 protein	11	ISU-E		
Alder	rAln g 1	PR-10 protein	3	ISU-E		
Hazel pollen	rCor a 1.0101	PR-10 protein	4.4	ISU-E		
Hazelnut	rCor a 1.0401	PR-10 protein	2.1	ISU-E		

# EGG ALLERGENS

- 5 major allergenic proteins : Gal d 1 to Gal d 5 (Gallus domesticus)

Table 1. Major egg allergens

Protein	Abbreviation	Mass, kDA	Amino acids, n	Comments
<b>Egg white</b>				
Ovomucoid	Gal d 1	28	186	Serine protease inhibitor [17]
Ovalbumin	Gal d 2	45	385	Serpin family
Ovotransferrin	Gal d 3	78	686	Iron transport, acute phase protein
Lysozyme	Gal d 4	14	129	1,4- $\beta$ -N-acetyl-mucramidase C
<b>Egg yolk</b>				
Chicken serum albumin	Gal d 5	70	592	Transport protein; colloid pressure

Curr Allergy Asthma Rep 2006;6(2):14

# Cosa e' cambiato nella dieta di Giuseppe?



# PROGRAMMA SCIENTIFICO

## MODULO FSC

09.00 – 09.30 Registrazione dei partecipanti

09.30 – 10.00 Attività in reparto: **La gestione del paziente in regime di ricovero ordinario**  
*S. Leonardi*

10.00 – 10.30 Attività in reparto: **Lo screening allergologico**  
*L. Tardino*

10.30 – 11.00 Attività in reparto: **L'aerosol-terapia nella pratica ambulatoriale**  
*L. Tardino*

11.00 – 11.30 Attività in reparto: **Interpretazione di esami respiratori: spirometria e ossido nitrico**  
*G. Parisi*

11.30 – 12.00 Attività in reparto: **Indicazione ed interpretazione della poligrafia cardiorespiratoria**  
*M. Papale*

12.00 – 12.30 Attività in reparto: **Approccio al bambino con insufficienza respiratoria acuta**  
*M. Papale, L. Tardino*

12.30 – 13.30 Discussione sui temi trattati

13.30 – 14.00 Coffee break

## MODULO RES

14.00 – 14.45 Relazione: **I percorsi diagnostici del wheezing ricorrente**  
*G. Parisi*

14.45 – 15.30 Relazione: **La terapia personalizzata dell'asma bronchiale**  
*S. Leonardi*

15.30 – 15.45 Coffee break

15.45 – 16.15 Discussione sui temi trattati

16.15 – 16.30 Compilazione valutazione Ecm e fine lavori

Corso avanzato di

## PNEUMOLOGIA PEDIATRICA

Responsabile Scientifico:

Salvatore Leonardi

Direttore U.O.C. Broncopneumologia Pediatrica  
Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale - Università di Catania  
ADU Policlinico-Vittorio Emanuele

**5 12 19**

**Giugno 2018**

MODULO FSC

Reparto di Broncopneumologia Pediatrica

MODULO RES

Sala riunioni Clinica Pediatrica

A.O.U. Policlinico - Vittorio Emanuele, Catania

**TIME  
TABLE**

MODULO FSC  
Attività in reparto

5 Giugno (5 pax)

12 Giugno (5 pax)

19 Giugno (5 pax)

MODULO RES

Seduta Plenaria  
19 Giugno (15 pax)

**Grazie per l'attenzione**

- La dieta
- La terapia
- La diagnostica di laboratorio
- **Immuno-patogenesi**

- **A.V. 5 anni, giunge alla nostra osservazione per anemia grave**
- Anamnesi prossima: da circa 10 giorni comparsa di febbricola (T max 37,9° C) con ***progressiva insorgenza di pallore cutaneo e astenia.***
  - due episodi di emissione di sangue rosso vivo con le feci (*normoconformate*) associate ad algie addominali (14/05/16)
  - esegue esami ematochimici (17/05/16) :
    - ✓ **Hb 5.0 gr/dl;**
    - ✓ GR 3.210.000/mm
    - ✓ HTC 16%; MCV 69 fl
    - ✓ VES 40 mm/h;
    - ✓ ferritina 3.4 ng/ml;
    - ✓ esame urine normali
- Accesso c/o il PS di Acireale: confermata grave anemia, eseguita ecoaddome con esito negativo.

Veniva pertanto trasferito c/o la nostra U.O. di  
Broncopneumoallergologia Pediatrica

- Veniva pertanto trasferito c/o la nostra U.O. di Broncopneumoallergologia Pediatrica
- E.O. all'ingresso :
  - ✓ colorito pallido di cute e roseo-pallido delle mucose
  - ✓ parametri vitali: PA 91/59 mmHg – FC 128 b/min – SatO2 100%
  - ✓ al cuore soffio sistolico 1-2/6 al cc
  - ✓ addome trattabile, non dolente su tutti i quadranti
  - ✓ esame neurologico nella norma, ritardo del linguaggio

# Esami di laboratorio d'urgenza

Emocromo all'ingresso:



- GR 2.370.000/mmc
- **Hb 5.1g/dl**
- Ht 16.2%,
- **MCV 68.6 fl**
- PLT 649.000/mmc
- GB 8.770/mmc
- N 57.4%
- L 36.4%
- M 4.5%
- E 1.3%
- B 0.4%;
- Reticolociti 6.47%  
(158.200/mcl)

**Emotrasfusione GRC concentrate**

## ASSETTO FERRICO INGRESSO

data	Ferro (mcg/dl)	Ferritina (ng/ml)	Transferrina (mg/dl)
18/05/16	8	3.3	320

# Altre indagini laboratoristiche

- ✓ funzionalità epatica e renale
- ✓ G6PDH
- ✓ indici di emolisi
- ✓ elettroliti,
- ✓ ceruloplasmina,
- ✓ rame,
- ✓ indici di flogosi
- ✓ coagulazione
- ✓ immunoglobuline e fattori del complemento,
- ✓ esame chimico-fisico urine

= nella norma

- ✓ sangue occulto nelle feci: positivo + +

- ✓ emoglobinoforesi

- ✓ HbA2 6.2 %
- ✓ HbF 1.4%
- ✓ Pattern qualitativo A+F+A2
- ✓ Quadro compatibile con beta talassemia eterozigote.

# Anemia Sideropenica

Cause di sideropenia nella I e nella II infanzia



## Apporto insufficiente

- dieta strettamente vegetariana



## Ostacolo all' assorbimento del ferro

- deficiente assorbimento per alterazioni gastro-intestinali  
resezioni gastriche o intestinali  
fistola gastro-colica  
ipercinesisi  
achilia gastrica  
malassorbimenti (es.celiachia)  
infezioni



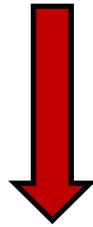
## Perdita manifesta o occulta di sangue

- infestazioni da vermi
- emoglobinurie croniche: EPN, E. da emolisi meccanica
- anomalie anatomiche  
diverticolo di Meckel  
duplicazione intestinale  
ernie gastriche transdiaframmatiche  
angiomi e/o displasie artero-venose



# Ipotesi diagnostiche

- Anemia microcitica sideropenica
- Emissione di sangue con le feci
- Algie addominali



- MICI
- Diverticolo di Meckel
- Celiachia
- Infezioni

**MALATTIE INFETTIVE**

<b>HBV</b>	Immune
<b>HIV</b>	Negativo
<b>EBV</b>	Negativo
<b>Sierodiagnosi</b>	Negativo
<b>Coprocoltura e parassit. feci</b>	Negativi
<b>Urinocoltura</b>	Negativa
<b>Parvovirus</b>	Negativo
<b>H. Pylori (feci)</b>	Negativo
<b>Adenovirus e Rotavirus (feci)</b>	Negativi
<b>Yersinia (feci)</b>	Negativa
<b>Leishmania</b>	Negativa
<b>Borrelia</b>	Negativa
<b>Tampone faringeo</b>	Negativo

**AUTOIMMUNITA'**

<b>ANA-AMA-ASMA</b>	Negativi
<b>ENA</b>	Negativi
<b>ASCA/ ANCA</b>	Negativi
<b>EMA / TTG</b>	Negativi

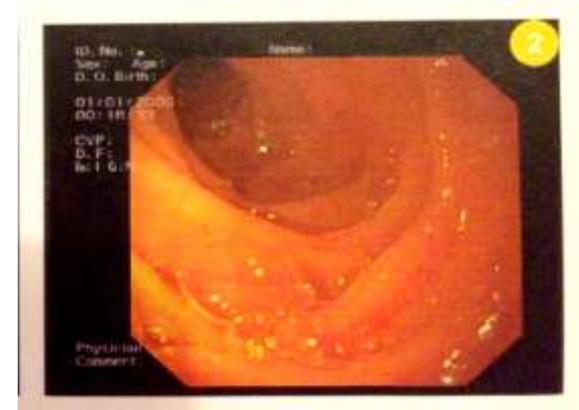
<b>Calprotectina fecale</b>	460 mcg/g
-----------------------------	-----------

# Indagini strumentali

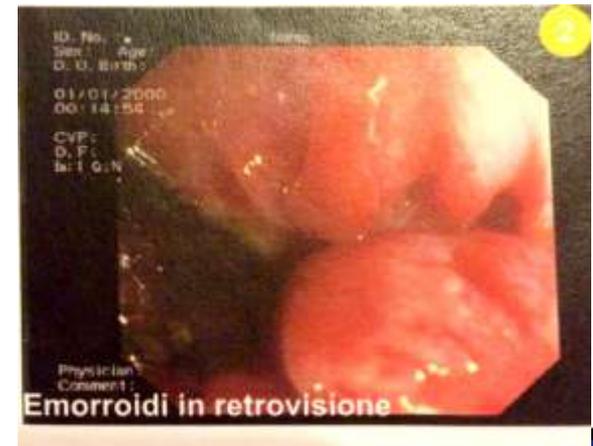
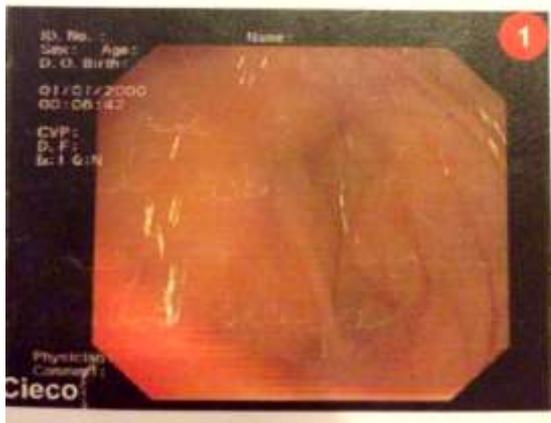
- **ECO addome:** negativa



- **EGDS:** nella norma



- **Pancolonscopia con relative biopsie:** negative.



Si segnala la presenza di *discreta*  
*congestione emorroidaria*

# MICI ???

- **RM angio addome superiore**  
(25/05/2016)
  - **RM addome inferiore e scavo pelvico** (25/05/2016)
  - **Endoscopia capsulare del tenue** (30/05/2016): **NEGATIVA**
- : nella NORMA

## Symptomatic paediatric Meckel's diverticulum: stratified diagnostic indicators and accuracy of Meckel's scan.

Al Janabi M<sup>1</sup>, Samuel M, Kahlenberg A, Kumar S, Al-Janabi M.

### ⊕ Author information

#### Abstract

**PURPOSE:** The aim of the study was to delineate stratified diagnostic indicants and evaluate the diagnostic accuracy of technetium-99m (Tc) -pertechnetate scintigraphy in children with symptomatic Meckel's diverticulum (MD).

**MATERIALS AND METHODS:** This was a prospective linear observational study conducted over a period of 5 years on 73 children with a diagnosis of symptomatic MD. The independent variables assessed were age, sex, weight-for-age z-scores, clinical presentation, complications of MD, laparoscopic findings, haematologic and biochemical results, radiological results, and histological findings. Stepwise multiple logistic regression analysis was performed to determine the diagnostic markers. The sensitivity and specificity of Tc-pertechnetate scintigraphy were assessed.

## Scintigrafia intestinale con 99mTc-Pertecnetato per valutazione gastroenterorragie: assenza di mucosa eterotopica

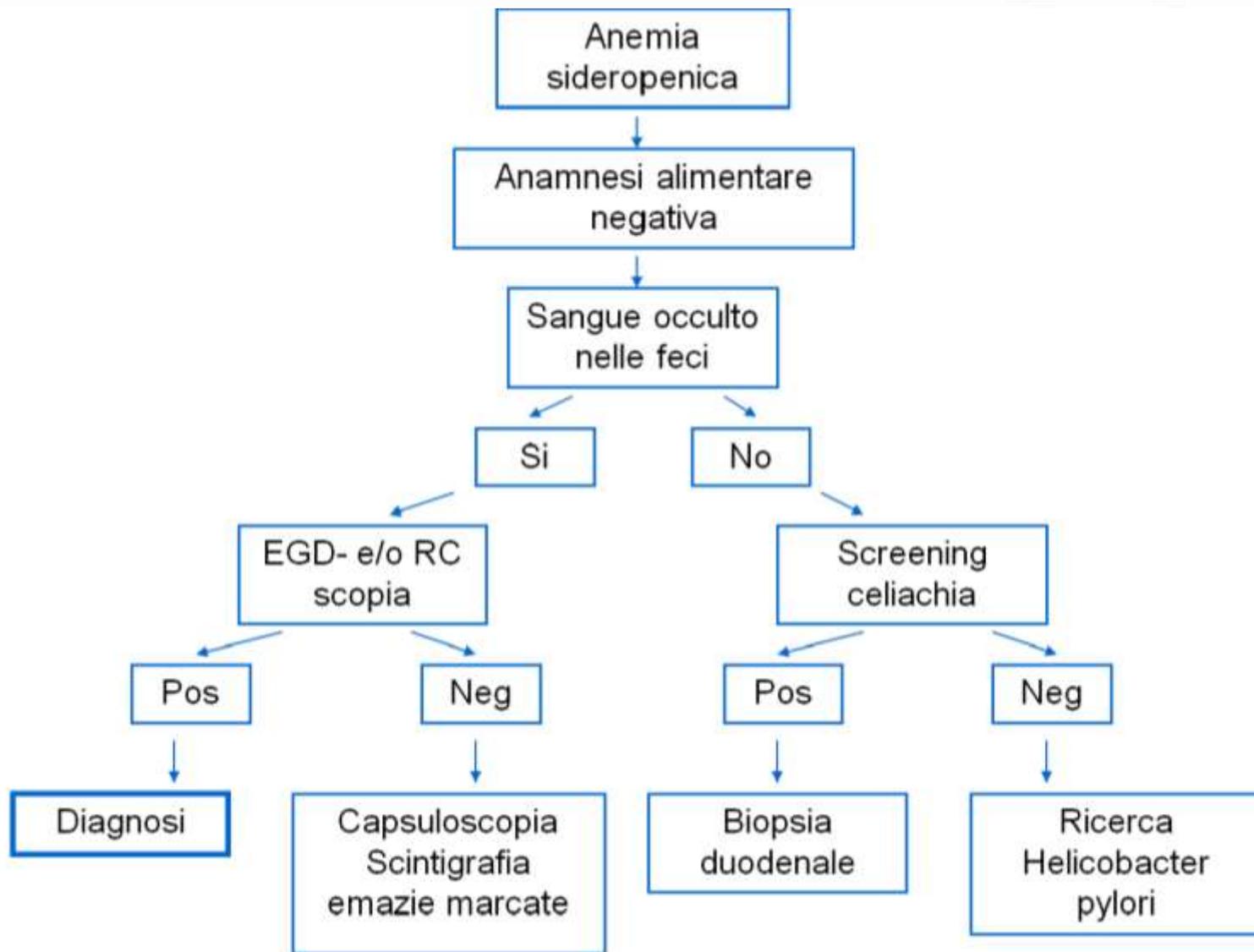
## Altri esami eseguiti

- ✓ **ECG + ecocardiocolordoppler:** nella NORMA
- ✓ **Sottopopolazioni linfocitarie:** nella NORMA
- ✓ **Aspirato midollare:** nella NORMA

- Comparsa di tosse
- Rx torace: “ sfumato addensamento parenchimale a carattere pneumonico ilo-parailare destro.....”



Veniva pertanto iniziata terapia con Ampicillina + Sulbactam ev fino al 31/05/16



- Persistenza della tosse. . . e comparsa di un episodio di EMOFTOE

EMOCROMO
GR 3.410.000/mmc
Ht 25.3%,
<b>Hb 8.0g/dl</b>
<b>MCV 74.1 fl</b>
PLT 511.000/mmc
GB 5.940/mmc
N 44.5%,
L 46.6%
M 6.0%,
E 2.5%,
B 0.4%;
Reticolociti 3.79% (129.600/mcl)

	Ferro (mcg/dl)	Ferritina (ng/ml)	Transferrina (mg/dl)
18/05/16	8	3.3	320
24/05/16	15	4.1	328

=

**EMOSIDEROSI POLMONARE ?**

# Emosiderosi polmonare

Idiopathic pulmonary hemosiderosis (IPH) is a rare cause of alveolar hemorrhage in children but should be considered in children with anemia of unknown origin who develop respiratory complications. It is commonly characterized by the triad of recurrent hemoptysis, **diffuse parenchymal infiltrates**, and **iron-deficiency anemia**

Case Reports in Pulmonology

Volume 2015 (2015), Article ID 876904, 5 pages

<http://dx.doi.org/10.1155/2015/876904>

## Case Report

### **Severe Respiratory Distress in a Child with Pulmonary Idiopathic Hemosiderosis Initially Presenting with Iron-Deficiency Anemia**

A. Potalivo, L. Finessi, F. Facondini, A. Lupo, C. Andreoni, G. Giuliani, and C. Cavicchi

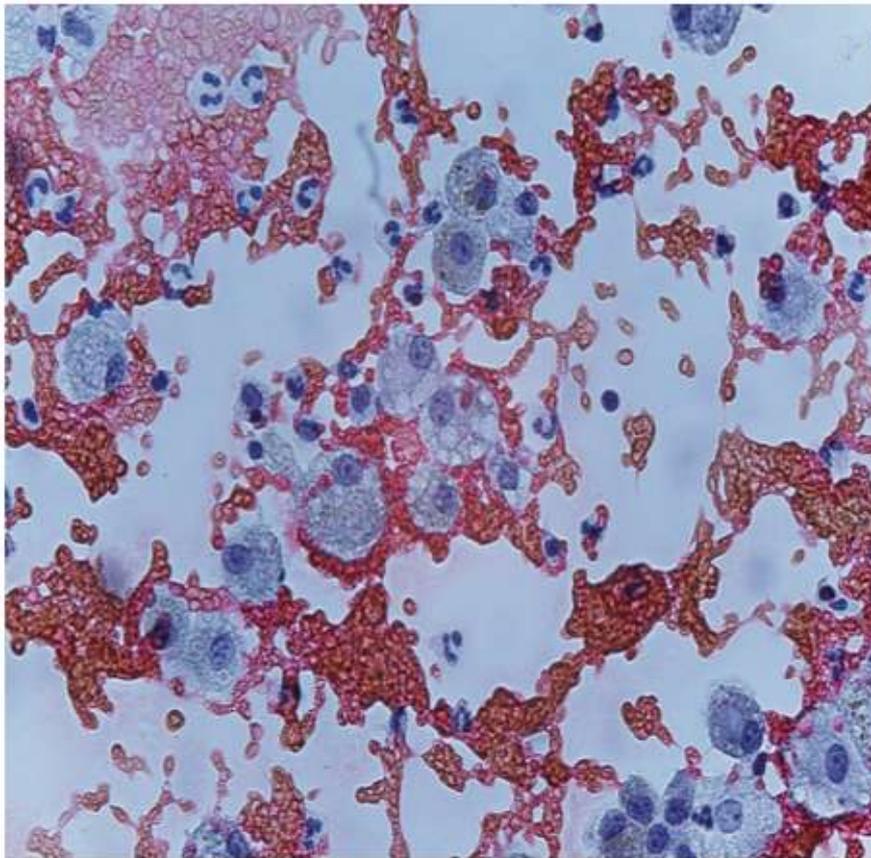
Department of Emergency, Anaesthesia and Intensive Care Section, Infermi Hospital, Viale Luigi Settembrini 2, 47923 Rimini, Italy

Received 16 June 2015; Revised 11 October 2015; Accepted 27 October 2015

# SEGNI E SINTOMI DI EMOSIDEROSI POLMONARE

Clinical features	No. patients (%)
Abnormal chest X-ray	15 (100)
Reticulocytosis	14 (93)
Anemia	13 (87)
Microcytosis	12 (80)
Low serum iron	12 (80)
Normal serum ferritin <sup>1</sup>	12 (80)
Cough	12 (80)
Fever	7 (47)
Hemoptysis	7 (47)
Breathlessness	6 (40)
Rales	5 (33)
Hepatosplenomegaly	3 (20)
High serum CRP <sup>2</sup>	3 (20)
Heart failure	1 (7)
p-ANCA <sup>3</sup> positive	1 (7)
Clubbing	1 (7)

- Esame citologico su aspirato gastrico per la ricerca di Siderofagi (colorazione di Pearls)



= NEGATIVO

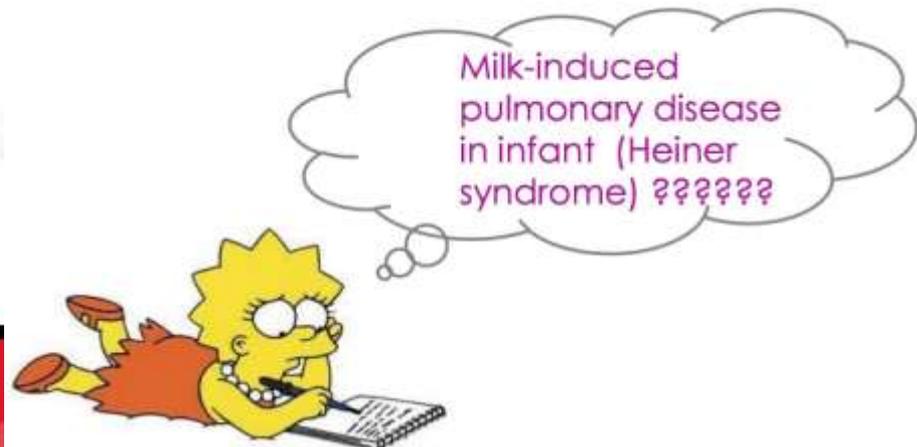
FIGURE 3: BAL specimen showing hemosiderin-laden macrophages. Staining for iron (Perls' Prussian blue). Magnification  $\times 400$ .

- Rx torace: a confronto con precedente esame rx-grafico... si conferma **sfumata area di ipodiafania a sede ilo-para-ilare destra.....**

## QUALE DIAGNOSI???

Analizzando i dati clinico-anamnestici:

1. Diatesi allergica (acaro e olivo) e IRR sin dai primi anni
2. Familiarità per patologia allergica (madre)
3. Anemia microcitica scarsamente rispondente alla terapia marziale
4. Addensamenti polmonari



## **Food-Induced Pulmonary Hemosiderosis (Heiner Syndrome)**

Heiner syndrome is a rare pulmonary disease related most commonly to ingestion of cow's milk protein. It is seen in infants 4 to 29 months of age and is associated with milk-specific IgG antibodies, in contrast to IgE antibodies seen in acute FA. Complications include recurrent pneumonias, pulmonary hemosiderosis, iron deficiency anemia, and failure to thrive.<sup>50</sup> Radiographic evidence of pulmonary infiltrates is a common finding in those with Heiner syndrome. Milk protein elimination leads to the resolution of symptoms.

*Pediatr Allergy Immunol.* 2005 Sep;16(6):545-52.

### **Milk-induced pulmonary disease in infants (Heiner syndrome).**

Moissidis I<sup>1</sup>, Chaidaroon D, Vichyanond P, Bahna SL.

#### **⊕ Author information**

#### **Abstract**

Heiner syndrome (HS) is a food hypersensitivity pulmonary disease that affects primarily infants, and is mostly caused by cow's milk (CM). Only a few reports have been published, which may be due to its misdiagnosis. We review here a series of eight cases. When first diagnosed they were 4-29 months of age. They were fed CM from birth and their chronic respiratory symptoms began at age 1-9 months. The symptoms were in the form of cough in seven, wheezing in three, hemoptysis in two, nasal congestion in three, dyspnea in one, recurrent otitis media (OM) in three, recurrent fever in four, anorexia, vomiting, colic or diarrhea in five, hematochezia in one, and failure to thrive (FTT) in two. All had radiologic evidence of pulmonary infiltrates. High titers of precipitating antibodies to CM proteins were demonstrated in six of six and milk-specific immunoglobulin E (IgE) was positive in one of two. Pulmonary hemosiderosis (PH) was confirmed in one patient who showed iron-laden macrophages (ILM) in the bronchoalveolar lavage (BAL), gastric washing, and open lung biopsy. Additional findings, in a descending frequency, were eosinophilia, anemia, and elevated level of total IgM, IgE or IgA. Milk elimination resulted in remarkable improvement in symptoms within days and clearing of the pulmonary infiltrate within weeks. Parents consented to milk challenge in only three cases, all of whom developed recurrence of symptoms. After 2 yr of milk avoidance in one patient, milk challenge was tolerated for 2 months, and then the patient developed symptoms, serum milk precipitins, pulmonary infiltrate, and ILM. The HS should be suspected in young children with chronic pulmonary disease of obscure cause. The diagnosis is supported with a positive milk precipitin test and improvement on a trial of milk elimination. Severe cases may be complicated with PH, which should be suspected in the presence of anemia or hemoptysis and be confirmed with the demonstration of ILM.

**Tab. I.** Condizioni allergiche alimentari associate a sintomi respiratori.

Patogenesi	Disordine	Eventi chiave	Fattori scatenanti più comuni
IgE-mediata (immediata)	Anafilassi	Reazione a progressione rapida, che coinvolge più organi fino al collasso cardiovascolare. Aggravata dalla coesistenza di asma	Arachide, frutta a guscio, pesce, crostacei, latte, uovo
	Anafilassi ad alimenti indotta dall'esercizio fisico	L'alimento induce anafilassi solo se l'ingestione è temporalmente seguita da sforzo fisico. Può essere confusa con l'asma indotto dall'esercizio fisico	Grano, crostacei, sedano, muffe
Combinata IgE e cellulo-mediata (ritardata/cronica)	Esofagite eosinofila	I sintomi possono includere disordini nell'alimentazione, sintomi da reflusso compresa la tosse, vomito, disfagia e occlusione da cibo	Multipli
	Asma indotto da alimenti	Asma indotto dall'ingestione/inalazione di alimenti (es. asma dei panettieri)	Latte vaccino, grano
	Rinite indotta da alimenti	Rinite indotta dall'ingestione/inalazione di alimenti	Latte vaccino, frutta a guscio, arachidi
Cellulo-mediata ad esordio tardivo/cronica)	Sindrome di Heiner	Infiltrati polmonari, scarso accrescimento, anemia da carenza di ferro	Latte vaccino



**NEGATIVI**

Prick alimenti - latte (e frazioni)

**IgE totali: 331 UI/ml**

**RAST inalanti e alimenti: NEGATIVI**



Patch test latte



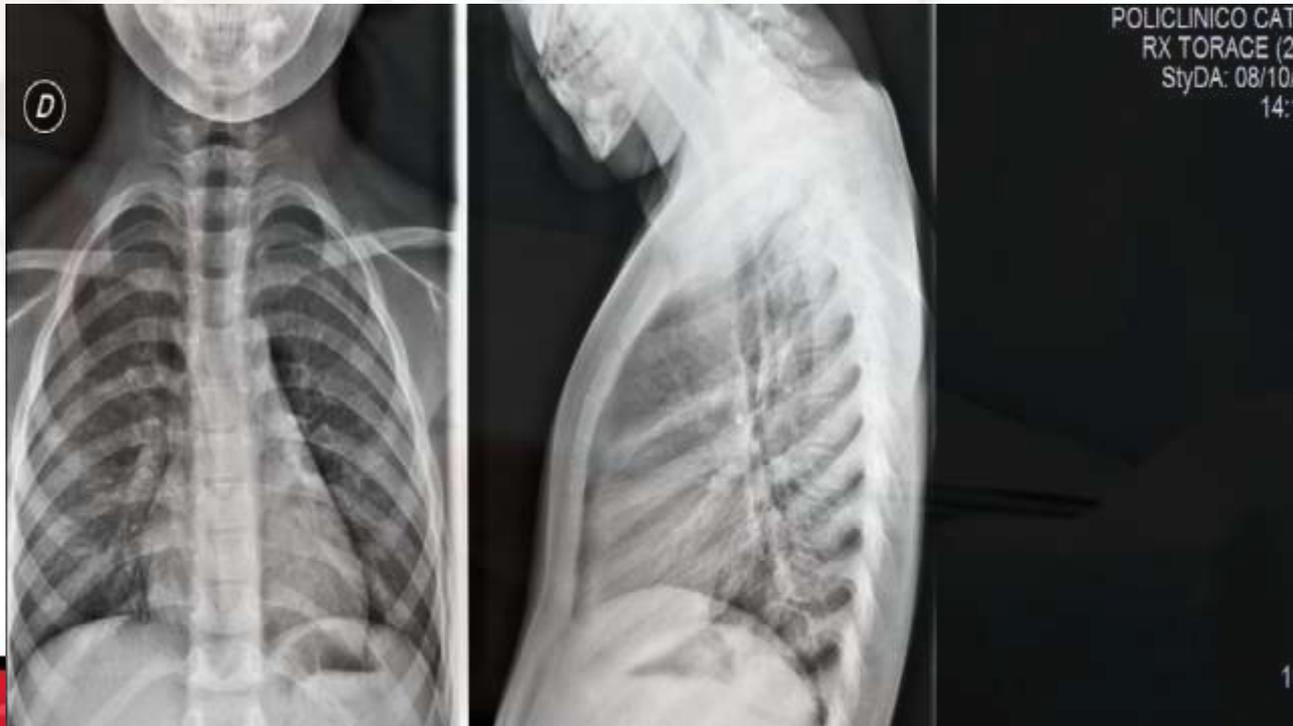
- Dieta priva di latte
- Dimesso in buone condizioni generali
- Ha ripetuto somministrazione di Ferlixit ev ad una settimana

<b>EMOCROMO dopo fiala di Ferlixit (08/06/2016)</b>	
GR 4.090.000/mmc	N 48.0%
Hb 9.1g/dl	L 44.2%
Ht 29.4%	M 5.0%,
MCV 71.9 fl	E 2.4%,
PLT 485.000/mmc	B 0.4%.
GB 6.850/mmc	Reticolociti 1.77% (75.000/mcl)

# Take home message

- Anemia sideropenica non è una diagnosi ma una manifestazione di altra patologia
- Escluse le cause più importanti bisogna pensare alla possibile correlazione con sintomi respiratori e/o **allergici**

- Follow up: continua terapia marziale, controlli ematochimici nella norma
- Eseguito TPO latte e reintroduzione nella dieta
- Rx torace:” a confronto con analogo precedente del 27/05/2016 non più apprezzabile la sfumata area di ipodiafania a sede parailare destra. ”



**EMOCROMO post-dimissione (29/06/2016)**

GR 4.760.000/mmc	N 41.4%
Hb 10 g/dl	L 48.5%
Ht 32.6%	M 6.1%
MCV 68.4 fl	E 3.6%
PLT 427.000/mmc	B 0.4%
GB 6.610/mmc	Reticolociti 1.13% (53.700/mcl)

	Ferro (mcg/dl)	Ferritina (ng/ml)	Transferrina (mg/dl)
18/05/16	8	3.3	320
24/05/16	15	4.1	328
26/05/16	18	4.1	348
30/05/16	15	5.2	357
01/06/16	24	39.1	324
08/06/16	Insuff	15.9	Insuff
29/06/16	61	9	306

## In conclusione

- Reintroduzione latte nella dieta
- Diagnosi molto probabile di Sindrome di Heiner da confermare in relazione alla risposta clinica ed ematologica a distanza di 9-12 mesi.

# SEED STORAGE PROTEIN

Circa 70 molecole presenti nella maggior parte della frutta a guscio utilizzate dalle piante per l'accumulo di nutrienti durante la germogliazione.

Probabile sensibilizzazione sia per via inalatoria che gastrointestinale



# EGG WHITE ALLERGENS

**Table 1** Major egg white allergens

Allergen	Common name	Constitute* (%)	Mw (kDa)	pI	Carbohydrate (%)	IgE binding activity		Allergenic activity	Test code ( <i>in-vitro</i> tests)
						Heat-treated	Digestive enzyme-treated		
Gal d 1	Ovomucoid	11	28	4.1	~25	Stable	Stable	+++	f233
Gal d 2	Ovalbumin	54	45	4.5	~3	Unstable	Unstable	++	f232
Gal d 3	Ovotransferrin/conalbumin	12	76.6	6.0	2.6	Unstable	Unstable	+	f323
Gal d 4	Lysozyme	3.4	14.3	10.7	0	Unstable	Unstable	++	k208

\*Percent of egg white proteins.

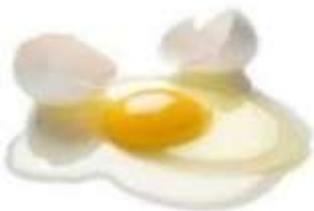
**Una prognosi favorevole e' associata all'assenza o al declino del titolo x Gal d1**

Allergy 2010; 65: 283–289



# EGG YOLK ALLERGEN

- alpha-livetin or chicken serum albumin (Gal d 5) is the major allergen and is involved in the bird-egg syndrome
- Several other allergens have been identified in egg yolk
  - vitellenin (apovitellenin I) and
  - apoprotein B (apovitellenin VI)
  - roles in food allergy remain **unclear**



Pediatr Clin N Am 2011;58:427-

- primary sensitization is to **airborne bird allergens** (feathers, droppings, serum) and there is secondary sensitization or cross-reactivity with albumin in **egg yolk (Gal d 5)**
- respiratory symptoms such as rhinitis and/or asthma with **bird exposure**
- allergic symptoms (respiratory and gastrointestinal symptoms) when **egg is ingested**
- In children with allergy to birds and egg, egg allergy is usually more **persistent**
- Sensitization to **other aeroallergens is also greater** in individuals with allergy to birds and egg



Allergy 2001; 56: 754-762

Allergol et Immunopathol 2003;31(3):161-5

**Uno strano caso di:**



**Anemia**



**Dott.ssa Maria Papale**

Scuola di Specializzazione Pediatria

U.O.C. Broncopneumologia Pediatrica

Direttore Prof. S.Leonardi



## Immunotherapy for food allergies: a myth or a reality?

Food allergy is a worldwide issue, with an estimated prevalence of 2–10%. An effective treatment is not available for people affected and the only management is the avoidance of the allergen. Oral immunotherapy and sublingual immunotherapy have been tested by several authors, in particular for milk, egg and peanuts allergy, with significant results in term of desensitization induction. The achievement of tolerance is by the contrary doubtful, with different results obtained. In this review, we reviewed protocols of oral and sublingual immunotherapy for food allergy published in literature, mainly against milk, egg and peanut. At present, immunotherapy does not represent the gold standard in the treatment of food allergy, even if it can desensitize patients.

**Keywords:** allergy • desensitization • egg • food • immunotherapy • milk • peanuts • tolerance

Andrea D Praticò<sup>1,2</sup> & Salvatore Leonardi<sup>\*1</sup>

<sup>1</sup>Unit of Pediatric Pneumoallergology & Cystic Fibrosis, Department of Clinical & Experimental Medicine, University of Catania, Catania, Italy

<sup>2</sup>Department of Clinical & Molecular Biomedicine, University of Catania, Catania, Italy

\*Author for correspondence:

Tel.: +39 09 53 78 27 64

Fax: +39 09 53 78 23 95

leonardi@unict.it

## Il Futuro e' gia' ..... iniziato



- Dopo consulenza specialistica ematologica pediatrica si iniziava terapia marziale per os con ferro bisglicinato chelato

<b>EMOCROMO 26/05/2016</b>
GR 4.020.000/mmc
Hb <b>9.1</b> g/dl
Ht 29.5%
MCV <b>73.4</b> fl
PLT 562.000/mmc
GB 7.690/mmc
N 38.9%
L 53.2%
M 4.9%
E 2.5%,
B 0.5%.
Reticolociti 3.16% (127.100/mcl)



	<b>Ferro (mcg/dl)</b>	<b>Ferritina (ng/ml)</b>	<b>Transferrin a (mg/dl)</b>
26/05/16	18	4.1	348

Dopo 4 giorni di terapia marziale:  
(30/05/2016)

- ✓ GR 3.960.000/mmc
- ✓ Hb 9.0g/dl
- ✓ Ht 29%, MCV 73.3 fl
- ✓ PLT 535.000/mmc
- ✓ GB 7.910/mmc
- ✓ N 31.2%, L 59.5%
- ✓ M 5.9%, E 2.8%
- ✓ B 0.6%
- ✓ Reticolociti 3.41% (135.200/mcl)

	Ferro (mcg/dl)	Ferritina (ng/ml)	Transferrina (mg/dl)
26/05/16	18	4.1	348
30/06/16	15	5.2	357

### EMOCROMO dopo fiala di Ferlixit (01/06/2016)

GR 3.70.000/mmc	N 33.3%
Hb 8.3 g/dl	L 57.7%,
Ht 27%	M 4.8%
MCV 72.8 fl	E 3.8%
PLT 503.000/mmc	B 0.4%
GB 6.250/mmc	Reticolociti 3.88% (143.700/mcl)

## Caso clinico 3

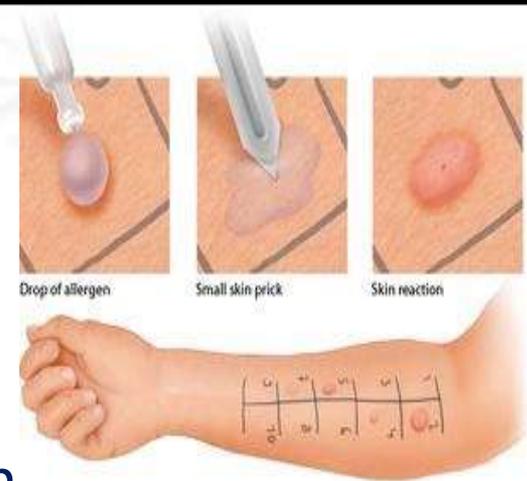
- Michele 4 aa
- secondogenito di genitori non consanguinei
- nato a 36 W da taglio cesareo per pregresso cesareo, dopo gravidanza decorsa con minacce d'aborto al 5° mese, col peso di 2870 gr.
- Non avrebbe presentato asfissia nè ittero. Riferite nella norma le tappe dello sviluppo psicomotorio.



- Anamnesi familiare: padre allergico agli acari
- Anamnesi patologica remota: dai primi mesi di vita riferiti numerosi accessi al Pronto Soccorso e numerosi ricoveri **per infezioni respiratorie, broncospasmo e orticaria.**



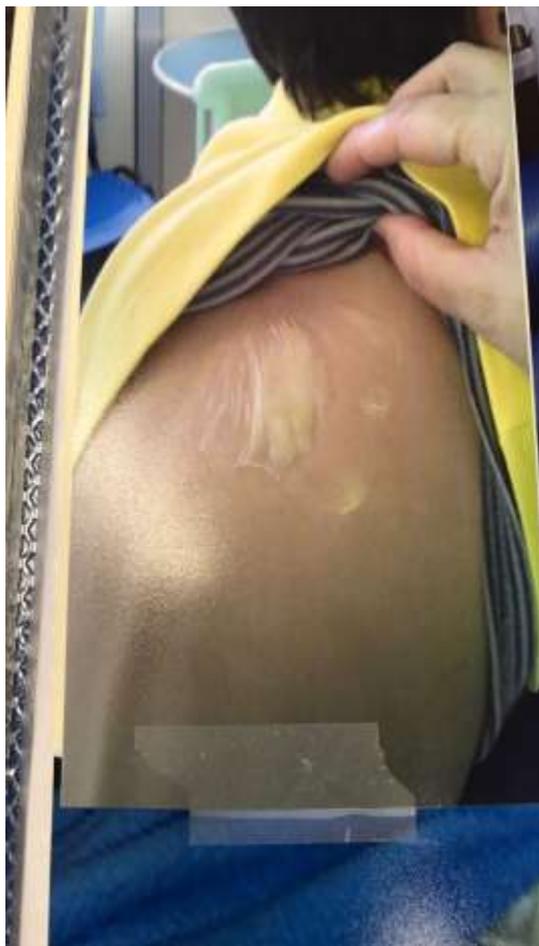
- Il piccolo giunge alla nostra osservazione per la persistenza di rinorrea e broncospasmo.
- All'ingresso in reparto le condizioni generali erano buone.
- **Esami di laboratorio nella norma**
- **Rx torace (15/12/2015):** accentuazione della trama bronco vascolare a carattere bronchitico e peribronchitico sovrabasale bilateralmente. Seni costo-frenici liberi. Ombre ilari moderatamente addensate. Ombra cardio vascolare nei limiti di morfologia normale.
- RINT: NEGATIVI



## ■ Prick test:

- Positività per : Dermatophagoides Pteron..., graminacee; olivo; ep. cane; ep gatto .
- Negatività per: alimenti.
- **RAST**: elevatissima sensibilizzazione nei confronti dei Dermatophagoides (classe V), di Olivo (classe III), codalina (classe III) e paleino odoroso (classe II).

- Per la scarsa risposta alle terapie convenzionali e la persistenza della sintomatologia
- Si esegue **Patch test grano**

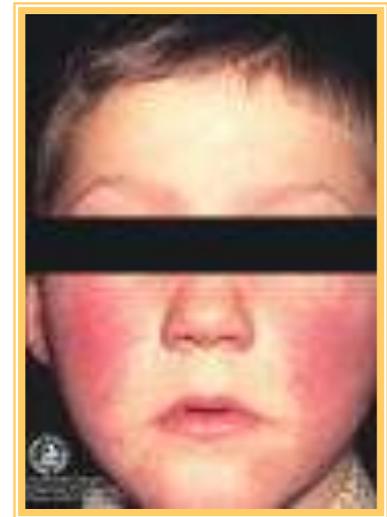


# Diagnosi immunoallergologica

*Indagini di II Livello*

## ATOPY PATCH TEST (APT)

*Uno strumento in più...!!*



# ***ATOPY PATCH TEST (APT)***

- **Può avere valore predittivo per una reazione clinica ritardata durante i tests di provocazione, come gli SPT la hanno per una reazione immediata**  
*(Isolauri E et al. - JACI 1996;97:9-15)*
- **APT si è dimostrato efficace nella diagnosi di allergia a pollini e/o polveri in pazienti con DA**  
*(Darsow U, et al. - Br J Dermatol 1996;135:182-6)*
- **Strette similitudini tra lesioni macro e microscopiche della cute sede di APT e di DA**  
*(Langeveld-Wildshut EG et al. - JACI 1996;98:1019-27)*
- **L'atopy patch test ha un valore predittivo molto buono nella DA associata ad allergia alimentare**

## ***celiachia***

- dolore addominale, gonfiore, diarrea, dolori articolari, mal di testa, vomito.
- perdita di peso, stanchezza, mancanza di appetito, anemia cronica, rallentamento della crescita nei bambini e carenze nutrizionali

## ***sensibilità al glutine***

- dolore addominale, gonfiore, diarrea, dolori articolari, mal di testa, vomito.
- stanchezza, difficoltà di concentrazione, formicolio delle

## ***allergia al grano***

- Problemi cutanei, asma

■ E' stata prescritta dieta priva di grano

■ Con risoluzione della sintomatologia



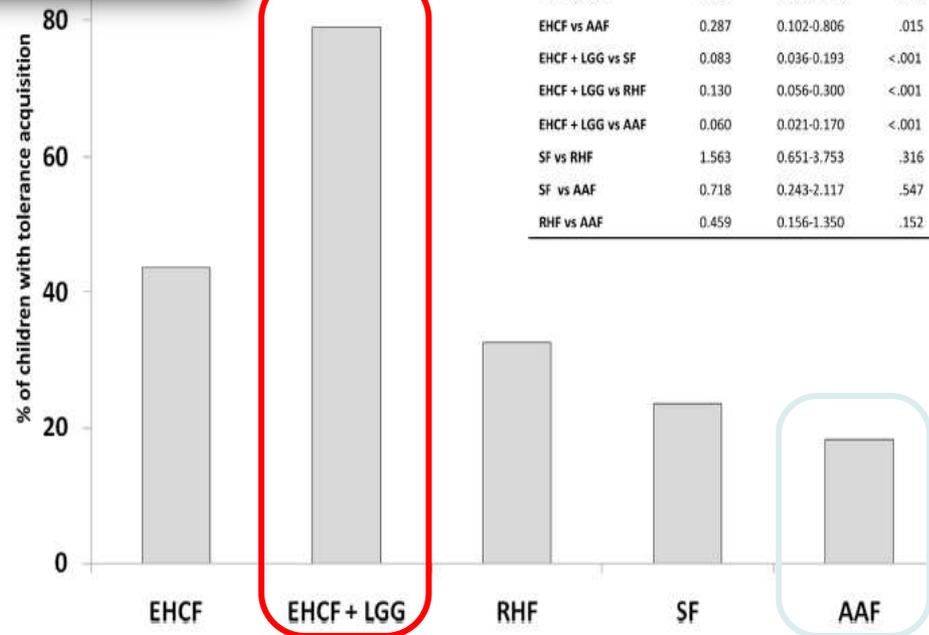
# APLV - formula sostitutiva

The JOURNAL OF PEDIATRICS • www.jpeds.com

ORIGINAL  
ARTICLES

## Formula Selection for Management of Children with Cow's Milk Allergy Influences the Rate of Acquisition of Tolerance: A Prospective Multicenter Study

Roberto Serri Casari, MD, PhD<sup>1,2</sup>, Rita Nocentini, CFM<sup>1</sup>, Gianluca Terenzi, MD, PhD<sup>3</sup>, Tullio Frediani, MD<sup>4</sup>, Sandra Lucarelli, MD<sup>5</sup>, Linda Cozzani, MD<sup>1</sup>, Annalisa Passariello, MD, PhD<sup>6</sup>, Ludovica Leone, LGW<sup>7</sup>, Miriana Gianata, MD<sup>1</sup>, Margherita Di Costanzo, MD<sup>1</sup>, Vincenza Pezzella, MS<sup>1</sup>, and Riccardo Tonico, MD<sup>1,2</sup>



	OR	95% CI	P
EHCF vs EHCF + LGG	4.822	2.210-10.521	< .001
EHCF vs SF	0.400	0.176-0.907	.026
EHCF vs RHF	0.625	0.277-1.412	.257
EHCF vs AAF	0.287	0.102-0.806	.015
EHCF + LGG vs SF	0.083	0.036-0.193	< .001
EHCF + LGG vs RHF	0.130	0.056-0.300	< .001
EHCF + LGG vs AAF	0.060	0.021-0.170	< .001
SF vs RHF	1.563	0.651-3.753	.316
SF vs AAF	0.718	0.243-2.117	.547
RHF vs AAF	0.459	0.156-1.350	.152

Figure 3. Rate of patients acquiring tolerance to oral food challenge after 12 months of exclusion diet with different formulas.

*“EHCF accelerates tolerance acquisition in children with CMA if compared with other dietetic choices. This effect is augmented by LGG”*



*Ordine dei Medici Chirurghi e degli  
Odontoiatri della Provincia di Enna*



**La gestione dei disturbi  
alimentari nell'età evolutiva**

Enna, 14 novembre 2015  
Ore 08.15  
Hotel Garden—Pergusa



# Allergia alimentare: mito o realta'

**Salvatore Leonardi**

**UOC di Broncopneumologia pediatrica e  
Fibrosi Cistica  
Dipartimento di Medicina Clinica e  
Sperimentale  
Universita' degli Studi di Catania**

# CLASSIFICAZIONE DELLE REAZIONI AVVERSE AD ALIMENTI

TOSSICHE

NON TOSSICHE

IMMUNOLOGICHE

NON IMMUNOLOGICHE

*Sostanze*

*IgE-mediate*

*Intolleranza*

*Naturali o  
Chimiche*

*Non IgE-mediate*

*Reazioni pseudoallergiche*

- Citotossiche

*Micotossine*

- Da Immunocomplessi

*Pesticidi*

- Cellulo-mediate

*inquinanti  
ambientali*

Ortolani C et al, Allergy 2001

# Salvo

8 mesi



**Anamnesi remota:** nato a termine da parto eutocico con peso alla nascita 3550 Kg.



**Anamnesi familiare:** sorellina di 6 aa asmatica con allergia ad acari e graminacee. Fratellino di 3 anni con celiachia.



**Anamnesi prossima:** il piccolo assume latte materno fino all'età di 5 mesi



6 mesi

Integrazione del latte materno con latte formulato



Dopo 2 settimane





Comparsa di eritema al viso, arti, tronco. Rigurgito e ridotto accrescimento

Pediatra curante



Elimina **glutine** e **latte** dalla dieta + **antistaminico**



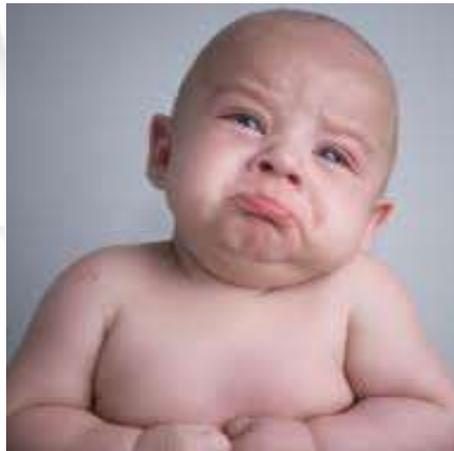
La dermatite **MIGLIORA** ma **NON SCOMPARE**



Il piccolo **RIASSUME** dosi crescenti di **LATTE VACCINO** in attesa della consulenza specialistica mantenendo terapia antistaminica



La dermatite **RICOMPARE** evidente



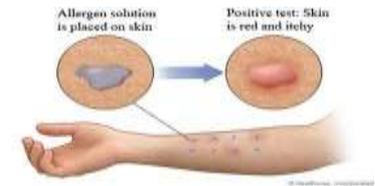


GIUNGE ALLA NOSTRA OSSERVAZIONE

Dieta di **ELIMINAZIONE** da **LATTE** con reintroduzione graduale del glutine + dosaggio **IgEs** e sospensione della terapia farmacologica.



Dopo 10 giorni si esegue **Prick Test** con esito **positivo** per **latte fresco** e **B-lattoglobulina** (pomfo 4 mm) e si prende visione degli esami richiesti



IgEs

Eosinofili	14,3 %	V.n. (2,0-3,0)
Latte	2,20 KU/L	< 0,2 KU/L
Lattoalbumina	0,82 KU/L	< 0,2 KU/L
Lattoglobulina	1,24 KU/L	< 0,2 KU/L
Caseina	0.13 KU/L	< 0,2 KU/L

Si **CONFERMA** DIETA PRIVA DI LATTE VACCINO con introduzione di latte ad idrolisi estensiva di proteine animali

1 mese

Netto **MIGLIORAMENTO CUTANEO** con ripresa graduale della crescita ponderale

**OIT**



Follow-up mensile clinico, auxologico e dieta alimentare

Prick test e RAST a 6 mesi ed eventuale TPO in ambiente protetto

# Riccardo

## 12 mesi

Anamnesi remota: nato a termine da parto eutocico, peso alla nascita 3,400 gr, dopo gravidanza decorsa fisiologicamente

Anamnesi familiare: padre con 2 episodi di orticaria in età scolare non indagati

Anamnesi prossima: assume latte materno esclusivo fino all'età di 6 mesi, a 3 mesi e mezzo compare eritema al volto con lieve essudazione.



Solo **TRATTAMENTO TOPICO** senza restrizioni dietetiche per la madre nutrice



Miglioramento parziale

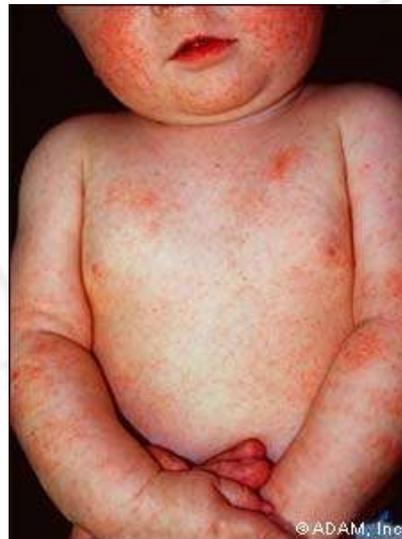


a 5 mesi

assume farina lattea

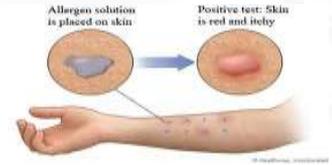


Dopo 72 h



Sospensione farina lattea e mantenimento del latte materno

Esegue Prick-test che risulta **NEGATIVO** per latte fresco e frazioni proteiche confermato dal RAST



**Divezzamento:** Pastina con brodo vegetale e poco parmigiano



Significativo **PEGGIORAMENTO** della DA prevalentemente alle guance



Si decide di proseguire l'allattamento materno privando la madre di assumere latte vaccino e derivati, e integrare la dieta del piccolo con crema di riso, liofilizzato di agnello, brodo vegetale e mela

La dermatite per un mese **SCOMPARE** del tutto



Oggi Riccardo ha 1 anno, sta bene e viene alimentato con **latte d'asina** e **alimenti privi di latte vaccino**





Salvo

Riccardo

Esordio

6 mesi

3 mesi e mezzo

IgE specifiche  
proteine latte  
vaccino

positive

Negative

Prick-test

positivo

Negativo

Dieta di eliminazione

Efficace

Efficace

TPO (Test di  
provocazione orale)

Positivo

Positivo

# DIAGNOSI

**Valutazione anamnestica approfondita  
(l'obiettività clinica è spesso assente!)**

## **Test allergometrici**

- IgE totali (Prist):
- Prick test
- Prick by prick test
- Dosaggio delle IgE specifiche
- ISAC

**dieta di  
eliminazione**

**Test di provocazione orale:  
Aperto  
Singolo cieco  
Doppio cieco contro placebo**



# MITO O REALTA'?

# INDICAZIONI DEL TEST DI PROVOCAZIONE

- Completamento dell'iter diagnostico
- Identificazione della dose minima scatenante
- Valutazione dell'eventuale acquisizione di tolleranza clinica

**GOLD STANDARD x LA  
DIAGNOSI**

# Diagnosi immunoallergologica

## *Indagini di II Livello*

**E' utile il PRIST ?**

**(dosaggio delle IgE sieriche totali)**

# Diagnosi immunoallergologica

## *Indagini di II Livello*

***Non è possibile, pertanto,  
formulare una diagnosi  
patogenetica generica di "sindrome  
allergica" sulla base della sola  
determinazione delle IgE totali***



# INDAGINI DI I LIVELLO: PRICK TESTS



# PRICK TEST

## Vantaggi

- Semplicità di esecuzione
- Elevato numero di allergeni testabili
- Stabilità del materiale allergenico
- Scarso pericolo di reazioni generali
- Elevata specificità

## Svantaggi

- Bassa sensibilità

## Second Opinion By P. C. Vey



*"If these test results are correct, you're allergic to these tests."*

**Attenzione a non banalizzare il prick test attraverso un'interpretazione superficiale e impropria dei risultati**

# TEST ALLERGOMETRICI

- Possono essere eseguiti a tutte le età
- Possono risultare negativi per un alimento anche se il soggetto è clinicamente allergico
- Possono risultare positivi per un alimento anche se il soggetto lo tollera

**Interpretare con raziocinio!**

# Diagnosi immunoallergologica

## **Prick test: *prick by prick***



*Dreborg S, Foucard T - Allergy 1983*



- ✦ **Per gli allergeni alimentari, una nota causa di falsa negatività, è la perdita di frazioni antigeniche nell'allestimento degli estratti commerciali, dovuta alla particolare labilità di alcuni allergeni, specie di origine vegetale**
- ✦ **I cibi freschi, frutta e verdura in particolare, mostrano spesso una potenza maggiore rispetto agli estratti commerciali e si preferisce utilizzare la metodica del *prick by prick***
- ✦ **Si punge in successione dapprima l'alimento e poi la cute**

# DOSAGGIO DELLE IgE SPECIFICHE SIERICHE

## Vantaggi

- Eseguibile anche quando i test cutanei non sono indicati
- Assenza di rischio di reazioni sistemiche

## Svantaggi

- Tempi di risposta lunghi
- Costi elevati

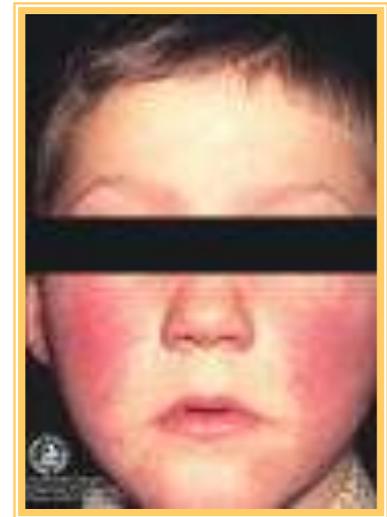
**Il RAST è un'indagine di secondo livello !!!**

# Diagnosi immunoallergologica

*Indagini di II Livello*

## ATOPY PATCH TEST (APT)

*Uno strumento in più...!!*



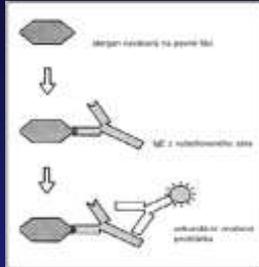
# ***ATOPY PATCH TEST (APT)***

- **Può avere valore predittivo per una reazione clinica ritardata durante i tests di provocazione, come gli SPT la hanno per una reazione immediata**  
*(Isolauri E et al. - JACI 1996;97:9-15)*
- **APT si è dimostrato efficace nella diagnosi di allergia a pollini e/o polveri in pazienti con DA**  
*(Darsow U, et al. - Br J Dermatol 1996;135:182-6)*
- **Strette similitudini tra lesioni macro e microscopiche della cute sede di APT e di DA**  
*(Langeveld-Wildshut EG et al. - JACI 1996;98:1019-27)*
- **L'atopy patch test ha un valore predittivo molto buono nella DA associata ad allergia alimentare**



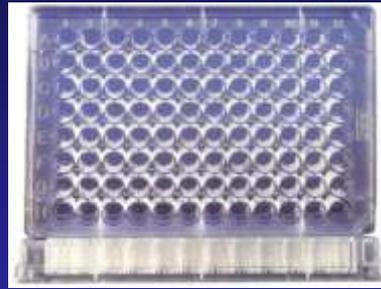
RAST  
1 ml

Estratti non  
standardizzati



Phadebas RAST  
50-150 ml

Estratti  
standardizzati



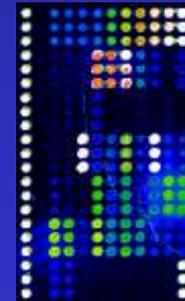
ELISA (96-wells)  
50-150 ml

Prime molecole  
da DNA ricombinante



Immuno-CAP  
50 ml

Component Resolved  
Diagnosis

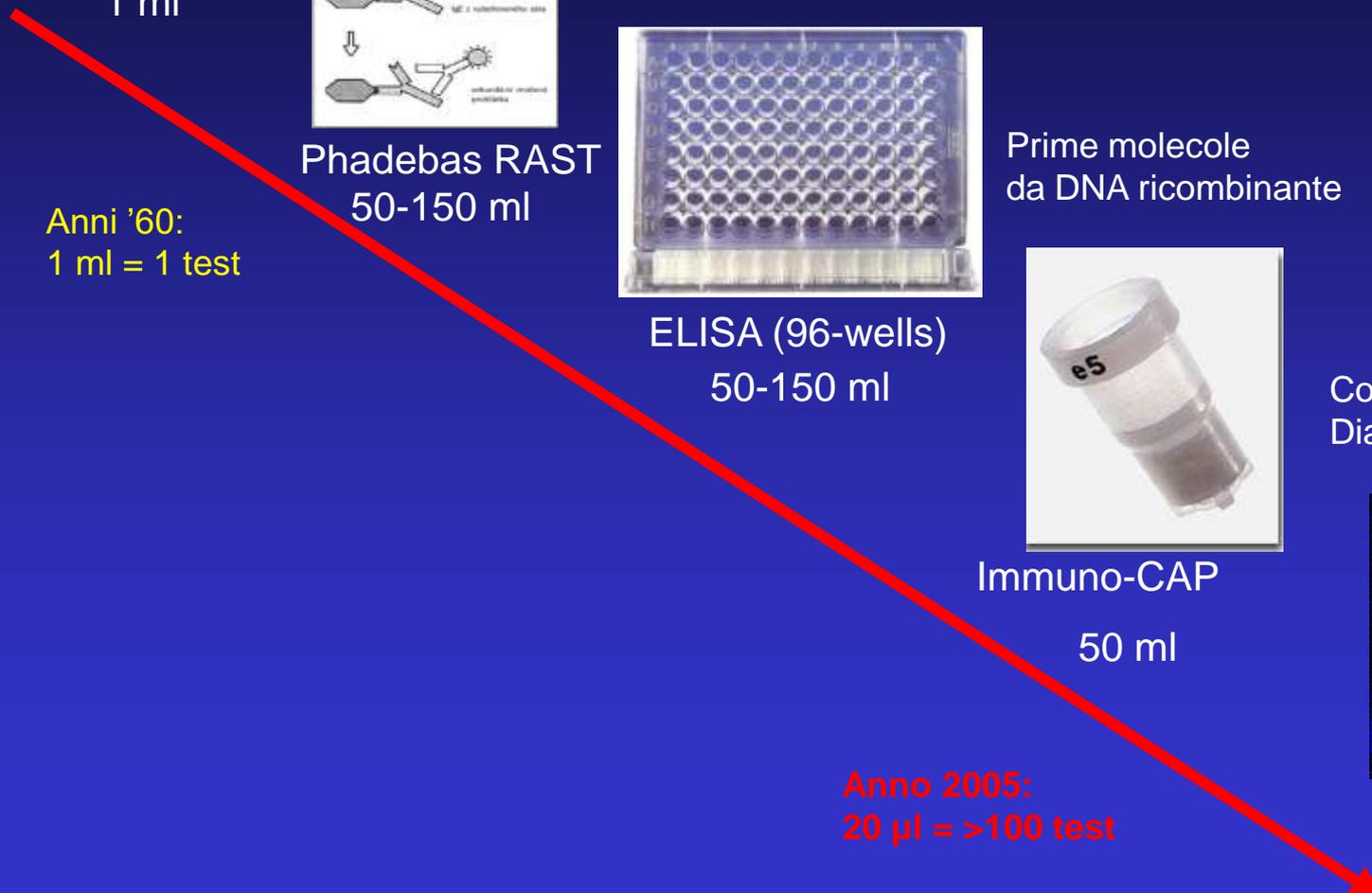


Microarray  
nanolitri

Test per le IgE specifiche:  
45 anni di standardizzazione  
miniaturizzazione  
e automazione

Anni '60:  
1 ml = 1 test

Anno 2005:  
20 µl = >100 test



# ImmunoCAP® ISAC: A quali pazienti?

- Pazienti multi-sensibili
- Pazienti complessi

Patients with .....

- Asthma

- Atopic dermatitis (No interference from high total IgE)

- Oral Allergy Syndrome

- Chronic urticaria

- Idiopathic anaphylaxis

- Unclear Gastrointestinal symptoms

# Giuseppe

■ 2a

■ Sintomi

- Asma
- Eczema

■ Espressività clinica confermata da ImmunoCAP® sIgE e Prick test positivi per:

- Uovo
- Latte
- Arachide
- Nocciola

# Giuseppe

## ■ Diagnosi:

■ - Allergia a uovo, latte, nocciola, arachide

## ■ Dieta di esclusione degli alimenti suddetti

■ Nessuna correlazione tra miglioramento o peggioramento dell'eczema con la dieta di esclusione.

# ISAC

## Latte e Uovo

- Probabile tolleranza
- **Challenge negativo**

## Arachide

- Conferma dell'allergia
- **No challenge**

## Polline di Betulla

- Conferma dell'allergia

## Nocciola

- Cross-reazione tra gli omologhi
- del panallergene PR-10
- **Challenge negativo**

Mainly species-specific food components					
Egg white	nGal d 2	Ovalbumin	2.2	ISU-E	
Peanut	rAra h 2	Storage protein, Conglutin	6.4	ISU-E	
	rAra h 3	Storage protein, 11S globulin	0.9	ISU-E	
Mainly species-specific aeroallergen components					
Tree pollen					
Birch	rBet v 1	PR-10 protein	11	ISU-E	
Cross-reactive components					
PR-10 protein					
Birch	rBet v 1	PR-10 protein	11	ISU-E	
Hazelnut	rAln g 1	PR-10 protein	3	ISU-E	
Hazel pollen	rCor a 1.0101	PR-10 protein	4.4	ISU-E	
Hazelnut	rCor a 1.0401	PR-10 protein	2.1	ISU-E	

# Cosa e' cambiato nella dieta di Giuseppe?

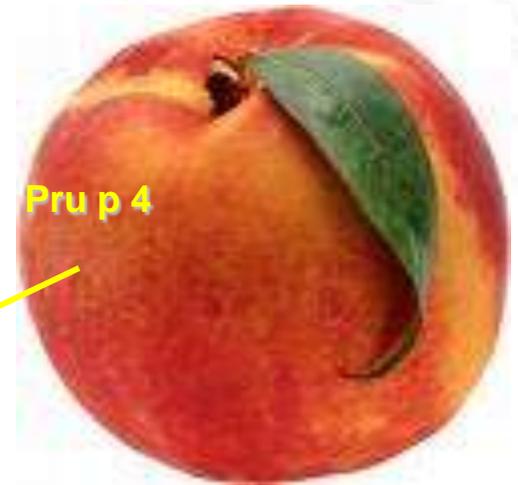




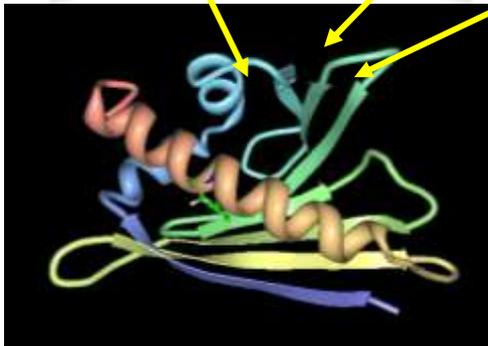
Mal d 4



Pru av 4



Pru p 4



Profilline

Potenzialità di causare reazioni gravi

# PROFILLINA

## Clinica:

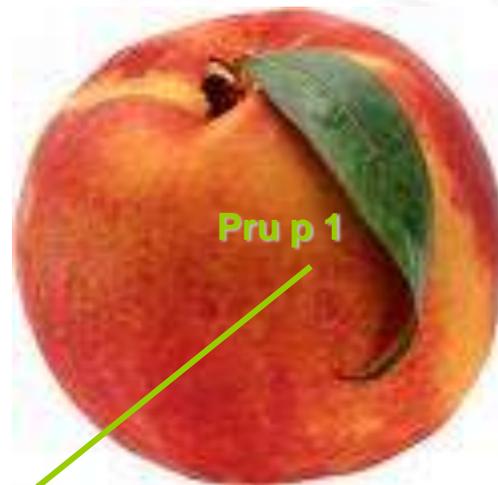
- Spesso silente
- SOA da alimenti crudi e freschi
- Rari sintomi sistemici
- Tolleranza succhi di frutta
- **Alimenti implicati:**
  - Panallergene di tutti i vegetali
  - Marker: pomodoro, agrumi, melone, anguria, ananas, banana, cachi
- RAST: IgE specifiche per rBet v 2 +++ (DIAGNOSTICO)



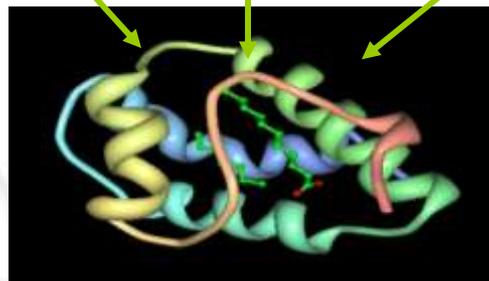
Mal d 1



Pru av 1



Pru p 1



Omologhi del Bet v 1  
PR-10

Potenzialità di causare reazioni gravi

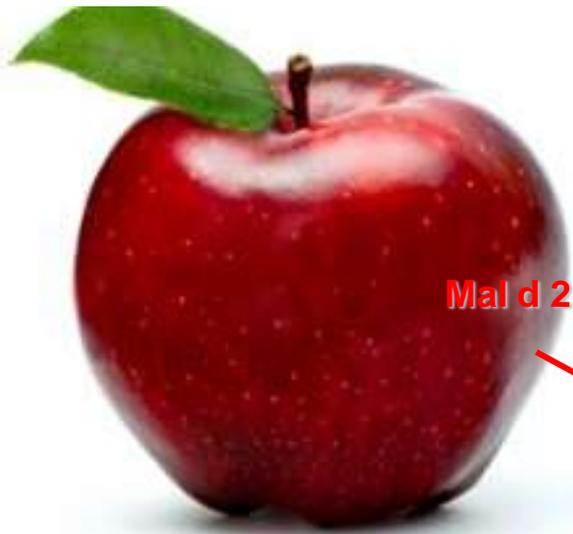
# PR-10: allergeni omologhi di Bet v 1

- **Clinica:**

- SOA da alimenti crudi e freschi
- Rari sintomi sistemici
- Tolleranza succhi di frutta

- **Alimenti implicati:**

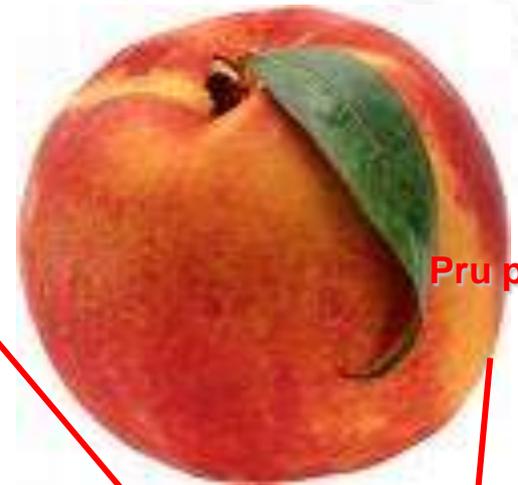
- Mela (marker) e rosaceae
- Nocciola/noce
- Kiwi
- Ombrellifere (sedano, carota, finocchio)



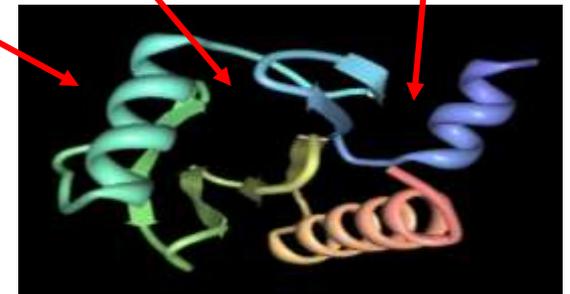
Mal d 2



Pru av 3



Pru p 3



Lipid Transfer Protein (LTP)

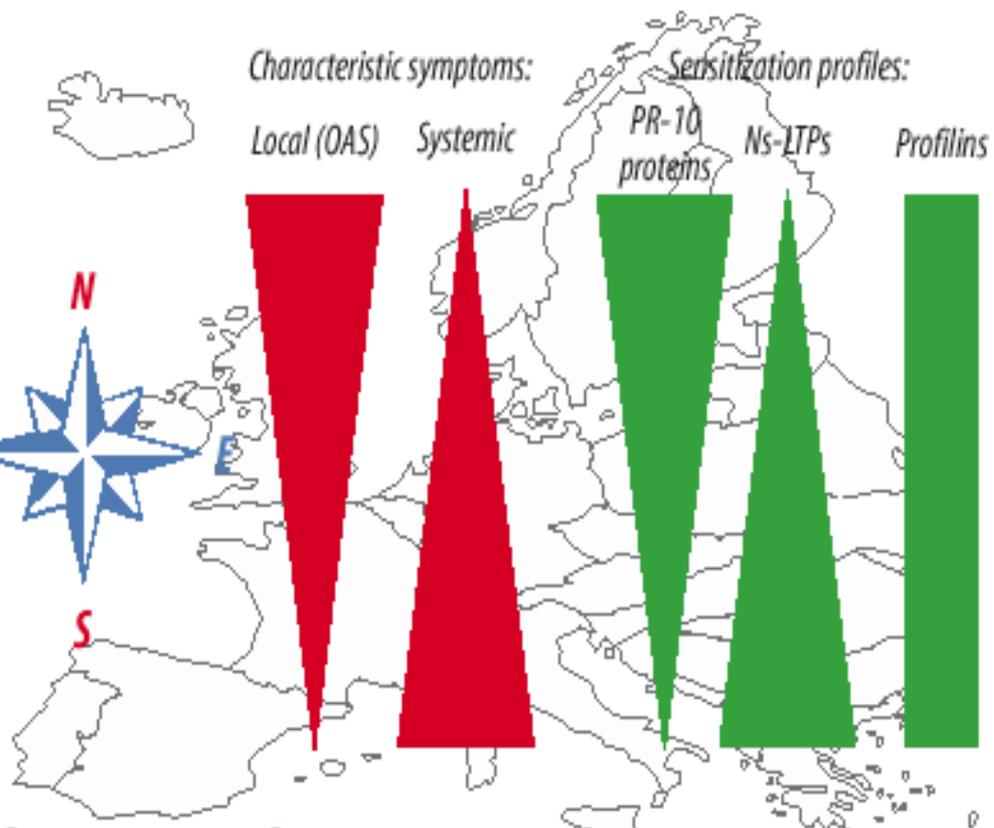
Potenzialità di causare reazioni gravi

# LIPID TRANSFER PROTEIN

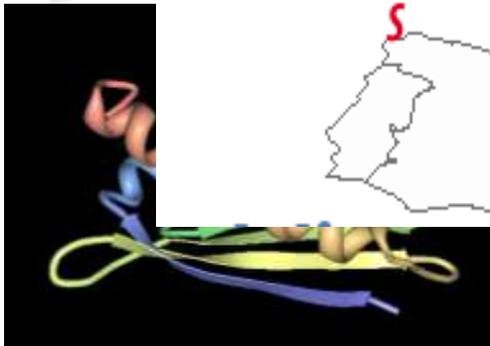
- **Clinica:**
  - SOA, orticaria, FDEIAn, anafilassi da alimenti crudi/cotti, freschi/conservati (succhi di frutta)
  - Tolleranza frutta sbucciata, carota, sedano, patata, melone
- **Alimenti implicati:**
  - Pesca (marker), rosaceae, noce/nocciola, arachide, mais, birra, uva ecc.
  - Cross-reattività variabile dipendente dal livello di IgE



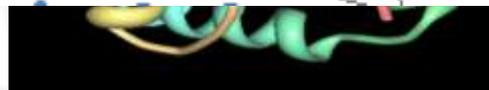
Mal d 4



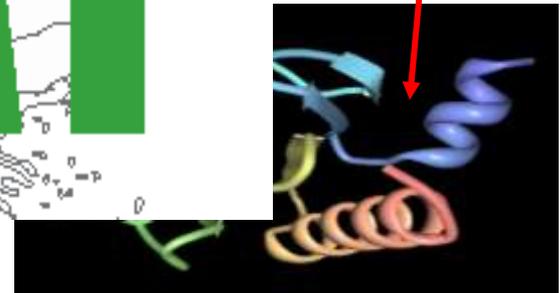
Pru p 3



Profiline



Omologhi del Bet v 1 PR-10



Lipid Transfer Protein (LTP)

Potenzialità di causare reazioni gravi

# EGG ALLERGENS

- 5 major allergenic proteins : Gal d 1 to Gal d 5 (Gallus domesticus)

Table 1. Major egg allergens

Protein	Abbreviation	Mass, kDA	Amino acids, n	Comments
<b>Egg white</b>				
Ovomucoid	Gal d 1	28	186	Serine protease inhibitor [17]
Ovalbumin	Gal d 2	45	385	Serpin family
Ovotransferrin	Gal d 3	78	686	Iron transport, acute phase protein
Lysozyme	Gal d 4	14	129	1,4- $\beta$ -N-acetyl-mucramidase C
<b>Egg yolk</b>				
Chicken serum albumin	Gal d 5	70	592	Transport protein; colloid pressure

Curr Allergy Asthma Rep 2006;6(2):14

# EGG WHITE ALLERGENS

**Table 1** Major egg white allergens

Allergen	Common name	Constitute* (%)	Mw (kDa)	pI	Carbohydrate (%)	IgE binding activity		Allergenic activity	Test code ( <i>in-vitro</i> tests)
						Heat-treated	Digestive enzyme-treated		
Gal d 1	Ovomucoid	11	28	4.1	~25	Stable	Stable	+++	f233
Gal d 2	Ovalbumin	54	45	4.5	~3	Unstable	Unstable	++	f232
Gal d 3	Ovotransferrin/conalbumin	12	76.6	6.0	2.6	Unstable	Unstable	+	f323
Gal d 4	Lysozyme	3.4	14.3	10.7	0	Unstable	Unstable	++	k208

\*Percent of egg white proteins.

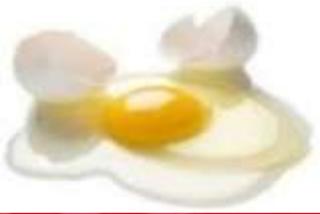
**Una prognosi favorevole e' associata all'assenza o al declino del titolo x Gal d1**

Allergy 2010; 65: 283–289



# EGG YOLK ALLERGEN

- **alpha-livetin or chicken serum albumin (Gal d 5)** is the major allergen and is involved in the **bird-egg syndrome**
- Several other allergens have been identified in egg yolk
  - vitellenin (apovitellenin I) and
  - apoprotein B (apovitellenin VI)
  - roles in food allergy remain **unclear**



Pediatr Clin N Am 2011;58:427-

- primary sensitization is to **airborne bird allergens** (feathers, droppings, serum) and there is secondary sensitization or cross-reactivity with albumin in **egg yolk (Gal d 5)**
- respiratory symptoms such as rhinitis and/or asthma with **bird exposure**
- allergic symptoms (respiratory and gastrointestinal symptoms) when **egg is ingested**
- In children with allergy to birds and egg, egg allergy is usually more **persistent**
- Sensitization to **other aeroallergens is also greater** in individuals with allergy to birds and egg



Allergy 2001; 56: 754-762  
Allergol et Immunopathol 2003;31(3):161-5



## Immunotherapy for food allergies: a myth or a reality?

Food allergy is a worldwide issue, with an estimated prevalence of 2–10%. An effective treatment is not available for people affected and the only management is the avoidance of the allergen. Oral immunotherapy and sublingual immunotherapy have been tested by several authors, in particular for milk, egg and peanuts allergy, with significant results in term of desensitization induction. The achievement of tolerance is by the contrary doubtful, with different results obtained. In this review, we reviewed protocols of oral and sublingual immunotherapy for food allergy published in literature, mainly against milk, egg and peanut. At present, immunotherapy does not represent the gold standard in the treatment of food allergy, even if it can desensitize patients.

**Keywords:** allergy • desensitization • egg • food • immunotherapy • milk • peanuts • tolerance

Andrea D Praticò<sup>1,2</sup> & Salvatore Leonardi<sup>\*1</sup>

<sup>1</sup>Unit of Pediatric Pneumoallergology & Cystic Fibrosis, Department of Clinical & Experimental Medicine, University of Catania, Catania, Italy

<sup>2</sup>Department of Clinical & Molecular Biomedicine, University of Catania, Catania, Italy

\*Author for correspondence:

Tel.: +39 09 53 78 27 64

Fax: +39 09 53 78 23 95

leonardi@unict.it

## Il Futuro e' gia' ..... iniziato

# Study design: double-blind RCT peanut OIT

## Goals of treatment

Allergy

Desensitization

Tolerance

Maintenance phase

Meet criteria for assessing tolerance

4000 mg

Off OIT  
1 mo

Dose Escalation  
Peanut or Placebo

Failure ??

\*Food Challenge #1  
(OFC 1)

Food Challenge #2  
(OFC 2)

Food Challenge #3  
(OFC 3)

Initial escalation day – 6 mg

Build-up  
phase

1 peanut = 300 mg

JACI March 2011



Specific oral tolerance induction for food: a

## Is OIT effective?

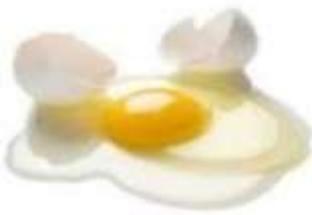
- From the literature there is overwhelming evidence that OIT will **induce desensitization**, meaning that the patient will be able to ingest /be exposed to the food without any reactions.
- There is **little evidence on long term tolerance** (basically is this a cure?). (where daily doses will no need to be given)



**Grazie**

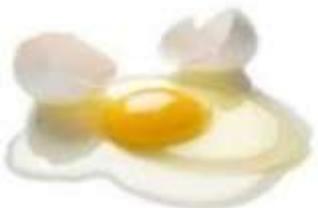
# Ovomucoid

- dominant allergen in egg
- unique characteristics
  - relative stability against heat and digestion with proteinases
  - presence of strong disulfide bonds that stabilize protein
- children with **persistent** egg allergy had significantly **higher specific IgE levels to OVM** than children who outgrew their egg allergy
- A **favorable** prognosis was associated with the **absence or a decline** in OVM-specific IgE titers



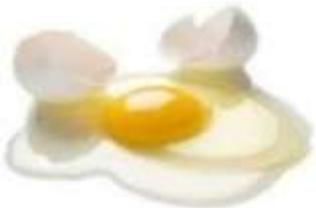
# Ovalbumin

- **heat-labile** and less allergenic
- IgE-binding epitopes on OVA might be destroyed after heating : children who have **specific IgE primarily to OVA** are likely to **tolerate heated egg**



# Egg yolk allergens

- **alpha-livetin or chicken serum albumin (Gal d 5)** is the major allergen and is involved in the **bird-egg syndrome**
- Several other allergens have been identified in egg yolk
  - vitellenin (apovitellenin I) and
  - apoprotein B (apovitellenin VI)
  - roles in food allergy remain **unclear**



Pediatr Clin N Am 2011;58:427-

- primary sensitization is to **airborne bird allergens** (feathers, droppings, serum) and there is secondary sensitization or cross-reactivity with albumin in **egg yolk (Gal d 5)**
- respiratory symptoms such as rhinitis and/or asthma with **bird exposure**
- allergic symptoms (respiratory and gastrointestinal symptoms) when **egg is ingested**
- In children with allergy to birds and egg, egg allergy is usually more **persistent**
- Sensitization to **other aeroallergens is also greater** in individuals with allergy to birds and egg



Allergy 2001; 56: 754-762

Allergol et Immunopathol 2003;31(3):161-5

- used in **screening** for egg-specific IgE and should be performed by trained personnel
- diagnostic accuracy is dependent on **quality of the extract**, which should be standardized
- SPT shows a **good sensitivity and NPV**, but **poor specificity and PPV**
  - negative test essentially excludes an IgE-mediated egg allergy
  - positive test does not predict clinical reactivity accurately



Allergy 2010; 65: 283–2

# Test “alternativi” per la diagnostica delle allergie/ intolleranze alimentari

- Risultati discordanti. Norme, soglie di positività molto differenti. Consigli terapeutici molto differenti

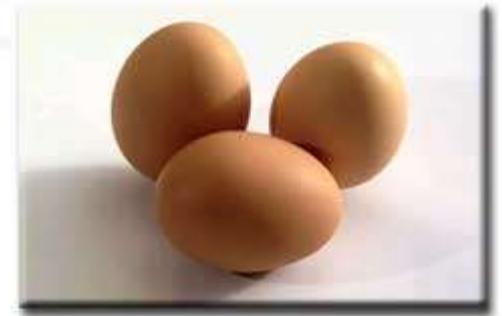
has not been proved more effective than placebo or equally effective as standard treatments. Some herbal products, containing active principles, have displayed some clinical effect, but the herbal remedies are usually not standardised and not quantified, thus carry the risk of toxic effects or interactions. None of the alternative diagnostic techniques (electrodermal testing, kinesiology, leukocytotoxic test, iridology, hair analysis) have been proved able to distinguish between healthy and allergic subjects or to diagnose sensitizations. Therefore these tests must not be used, since they can lead to delayed or incorrect diagnosis and therapy.

Passalacqua G. Monaldi Arch Chest Dis 2005; 47-54

# Allergia alimentare

■ Si guarisce dall'allergia alimentare?

# Natural history of egg allergy



## ■ Egg

■ 44% at 2.5 years

■ 31-51% at 8 years

■ 50% at 35 months

■ 66% of infants with egg allergy are tolerant of egg by 5 years of age

■ High risk for development of asthma later in life

# Natural history of milk allergy



## ■ Milk, Soy

### ■ Enterocolitis

- Vast majority become tolerant within 2 years

### ■ IgE mediated

- **Host A. 1994:** Prospective study of milk hypersensitivity in children infancy through 3 years:

#### ■ Outgrown:

- 50% by age 1 year
- 70% by age 2 years
- 85% by age 3 years
- 3-4 fold increase risk of developing asthma or AD
- Allergen avoidance appears to hasten development of tolerance

# Natural history of peanut allergy



## ■ A permanent affliction?

Infants can outgrow their peanut allergy:

10% at 3 years

30% at 6 years

18% at 5 years

21.5% at 7 years

It is not possible to establish an half-life for a diagnosis of peanut allergy. These allergens should be considered as giving indefinitely persistent allergies (Sicherer SH AAI 2002)

# Natural history of fish allergy

Why are fish good for us to eat?



## ■ Resolution of fish allergy is exceptional

Bock SA: The natural history of food allergy. JACI 1989

## ■ Possible re-sensitisation

De Frutos C: Re-sensitisation to fish in allergic children after a temporary tolerance

# Il Futuro e' gia' ..... iniziato



## Immunoterapia specifica per alimenti



### ■ Oral IT (OIT)

- swallowed with food

### ■ Sublingual IT (SLIT)

- sublingually then swallowed

### ■ Differences

- amount of protein, route?, digestion?, possibility of causing tolerance?

Administration of increasing concentrations of allergen

Down-regulation



Th2

### Decreases

Th2-type cytokines  
(interleukin-4, interleukin-5)  
IgE  
Eosinophils  
Mast cells, basophils  
Late-phase reaction  
Immediate hypersensitivity

Up-regulation



Th1

### Increases

Th1-type cytokines  
(interferon- $\gamma$ , interleukin-12)  
IgG

Up-regulation

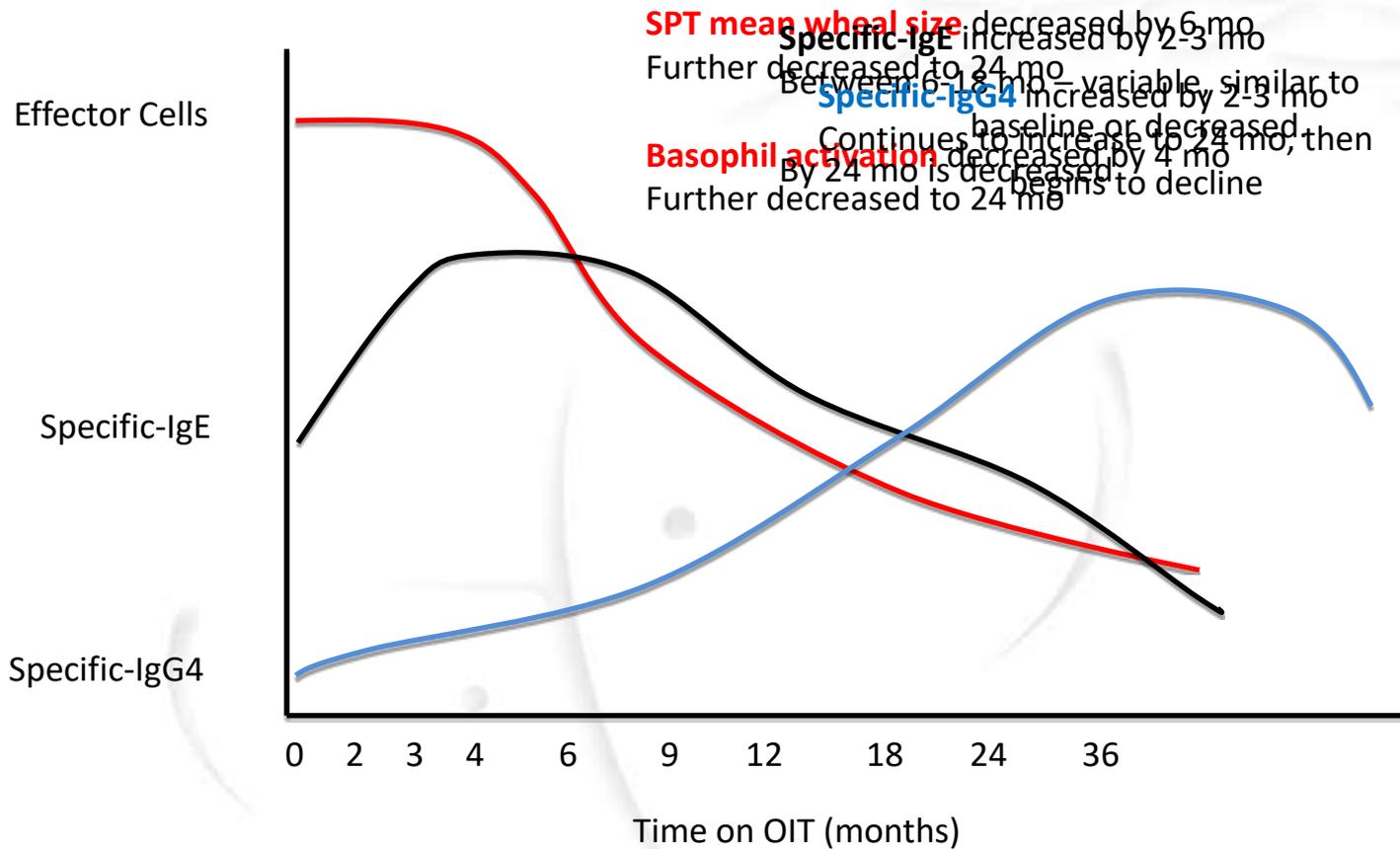


Regulatory  
T cells

### Induces

Interleukin-10  
Transforming growth factor  $\beta$   
Allergen-specific  
hyporesponsiveness

*Kay A. B., N. Engl. J. Med. 2001*



**Skin prick:** Jones et al, 2009; Blumchen et al, 2010; Varshney et al, 2011; Jones et al, 2011

**Basophil activation:** Jones et al, 2009; Jones et al, 2011

**Specific IgE:** Buchanan et al, 2007; Skripak et al, 2008; Longo et al, 2008; Jones et al, 2009; Blumchen et al, 2010; Varshney et al, 2011; Jones et al, 2011

**Specific IgG4:** Patriarca et al, 2003; Skripak et al, 2008; Jones et al, 2009; Blumchen et al, 2010; Varshney et al, 2011; Jones et al, 2011

*Le cose difficili esigono  
tempo, quelle impossibili  
ne esigono di più*

Aforisma di Helenio Herrera "Il Mago"

# Il nostro protocollo

- E' stata effettuata l'iscrizione al registro AIFA per gli studi sperimentali con
- Il protocollo terapeutico e' stato approvato dal comitato etico del Policlinico dell' Università di Catania
- E' stato stipulato un contratto assicurativo.

**Numero AIFA: Des-egg-ped-13**

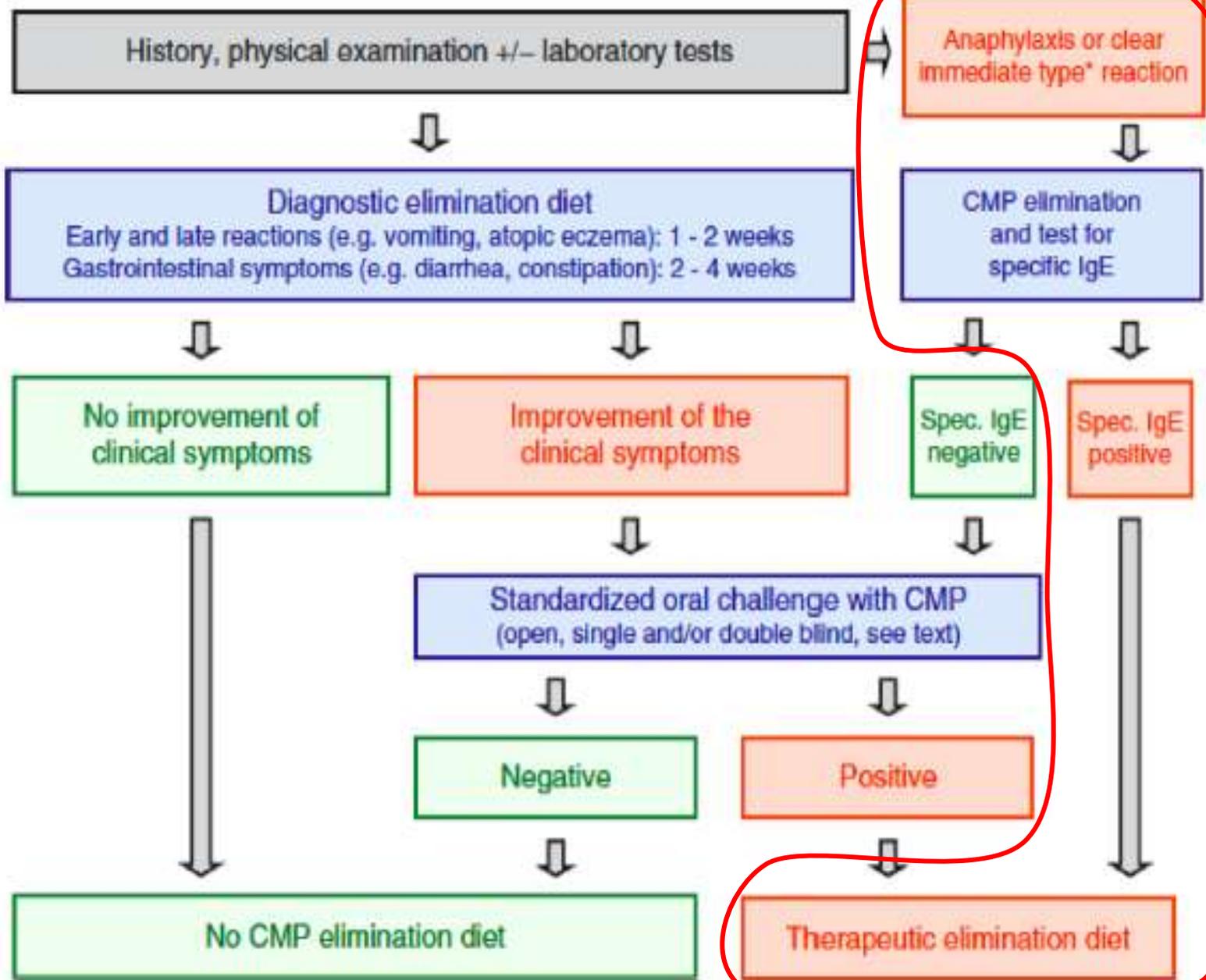
Soggetti di età compresa tra 3 e 12 anni.

## Criteri di inclusione

- Vengono inclusi soggetti con storia clinica di reazione successiva all' ingestione di uova, e diagnosi di allergia all'uovo

## Criteri di esclusione

- Vengono esclusi soggetti con storia di asma grave o di shock anafilattico recente.



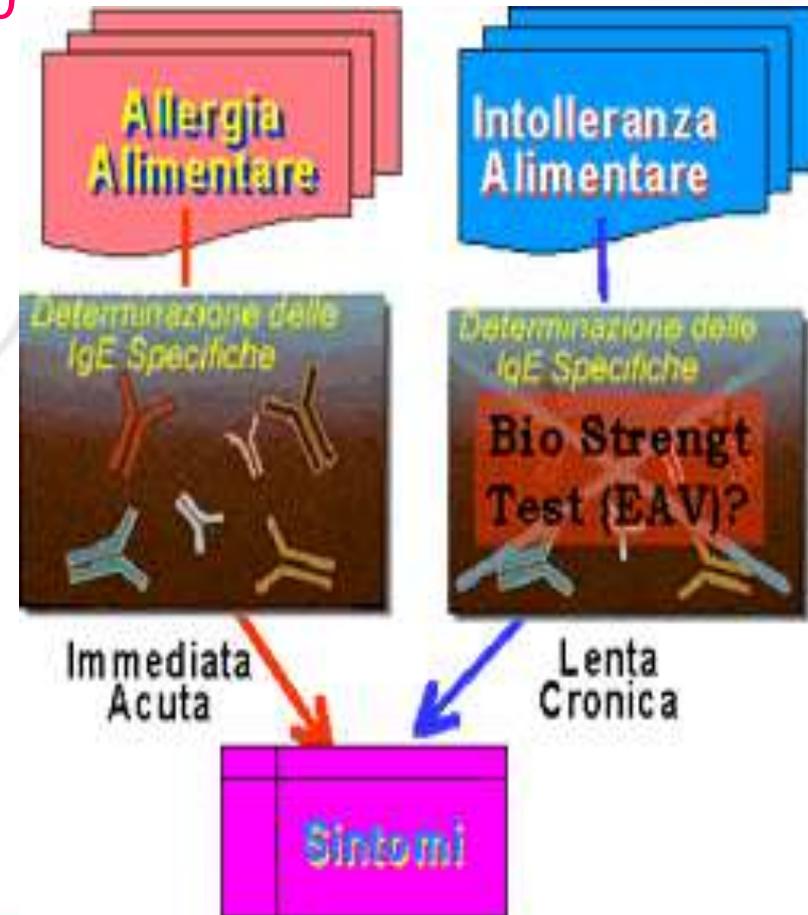


*"If these test results are correct, you're allergic to these tests."*

[www.pediatriact.altervista.org](http://www.pediatriact.altervista.org)

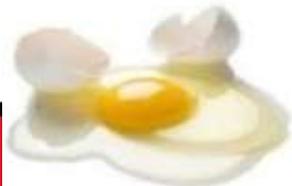
# Differenza tra allergia e intolleranza

- L'allergia si scatena in breve tempo ( da 2-3 minuti) o in tempi lunghi (da 30-120 minuti).
- L'intolleranza alimentare, invece, dipende dalla quantità di alimenti non tolleranti ingeriti, con fenomeno di accumulo delle cosiddette "TOSSINE" nell'organismo; questo fenomeno genera l'insorgere di sintomi spesso sovrapponibili alle allergie.



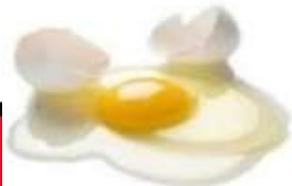
# Introduction

- Egg allergy may be defined as an adverse reaction of immunologic nature induced by egg proteins
  - IgE ,non-IgE , mixed IgE-mediated disorders
- hen's egg allergy is the **second most common** food allergy in infants and young children
- closely associated with atopic dermatitis
- Increase risks of sensitization to aeroallergens and asthma in children with egg allergy



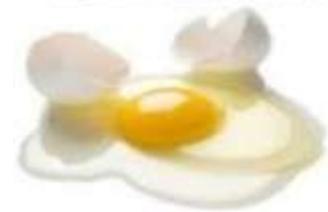
# Introduction

- Egg allergy may be defined as an adverse reaction of immunologic nature induced by egg proteins
  - IgE ,non-IgE , mixed IgE-mediated disorders
- hen's egg allergy is the **second most common** food allergy in infants and young children
- closely associated with atopic dermatitis
- Increase risks of sensitization to aeroallergens and asthma in children with egg allergy



**Table 1. Major egg allergens**

Protein	Abbreviation	Mass, kDA	Amino acids, n	Comments
<b>Egg white</b>				
Ovomucoid	Gal d 1	28	186	Serine protease inhibitor [17]
Ovalbumin	Gal d 2	45	385	Serpin family
Ovotransferrin	Gal d 3	78	686	Iron transport, acute phase protein
Lysozyme	Gal d 4	14	129	1,4- $\beta$ -N-acetyl-mucramidase C
<b>Egg yolk</b>				
Chicken serum albumin	Gal d 5	70	592	Transport protein; colloid pressure



Curr Allergy Asthma Rep 2006;6(2):1

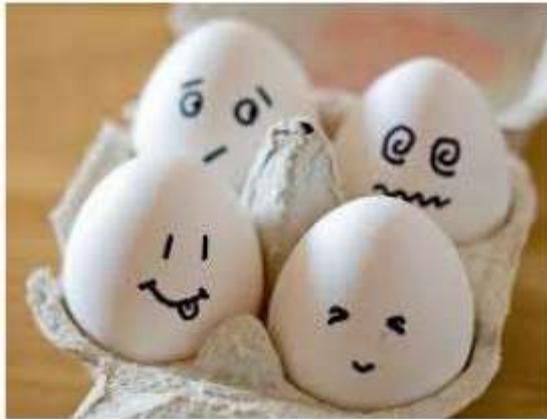
allergy

– positive test does not predict clinical reactivity accurately



Allergy 2010; 65: 283–2

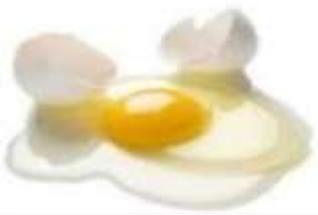
# Egg yolk allergen



**Table 1** Major egg white allergens

Allergen	Common name	Constitute* (%)	Mw (kDa)	pI	Carbohydrate (%)	IgE binding activity		Allergenic activity	Test (in-vitro)
						Heat-treated	Digestive enzyme-treated		
Gal d 1	Ovomucoid	11	28	4.1	~25	Stable	Stable	+++	f
Gal d 2	Ovalbumin	54	45	4.5	~3	Unstable	Unstable	++	f
Gal d 3	Ovotransferrin/conalbumin	12	76.6	6.0	2.6	Unstable	Unstable	+	f
Gal d 4	Lysozyme	3.4	14.3	10.7	0	Unstable	Unstable	++	k

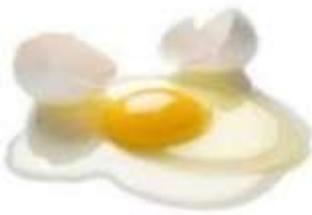
\*Percent of egg white proteins.



Allergy 2010; 65: 283

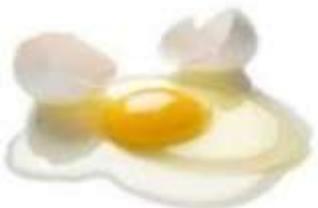
# Ovomucoid

- dominant allergen in egg
- unique characteristics
  - relative stability against heat and digestion with proteinases
  - presence of strong disulfide bonds that stabilize protein
- children with **persistent** egg allergy had significantly **higher specific IgE levels to OVM** than children who outgrew their egg allergy
- A **favorable** prognosis was associated with the **absence or a decline** in OVM-specific IgE titers



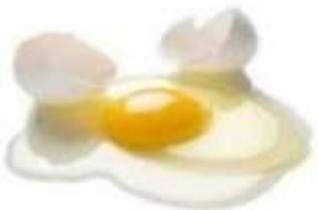
# Ovalbumin

- **heat-labile** and less allergenic
- IgE-binding epitopes on OVA might be destroyed after heating : children who have **specific IgE primarily to OVA** are likely to **tolerate heated egg**



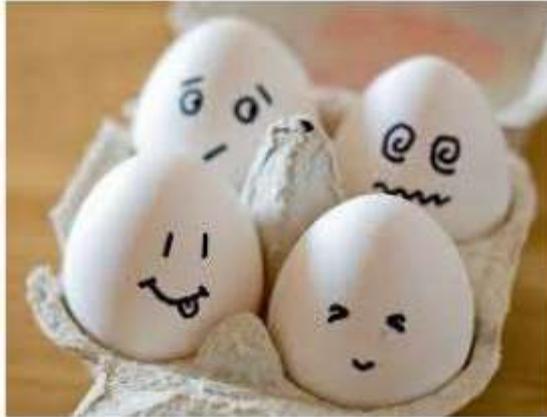
# Egg yolk allergens

- **alpha-livetin or chicken serum albumin (Gal d 5)** is the major allergen and is involved in the **bird-egg syndrome**
- Several other allergens have been identified in egg yolk
  - vitellenin (apovitellenin I) and
  - apoprotein B (apovitellenin VI)
  - roles in food allergy remain **unclear**



Pediatr Clin N Am 2011;58:427-

# Egg yolk allergen



- primary sensitization is to **airborne bird allergens** (feathers, droppings, serum) and there is secondary sensitization or cross-reactivity with albumin in **egg yolk (Gal d 5)**
- respiratory symptoms such as rhinitis and/or asthma with **bird exposure**
- allergic symptoms (respiratory and gastrointestinal symptoms) when **egg is ingested**
- In children with allergy to birds and egg, egg allergy is usually more **persistent**
- Sensitization to **other aeroallergens is also greater** in individuals with allergy to birds and egg



Allergy 2001; 56: 754-762

Allergol et Immunopathol 2003;31(3):161-5

Table 1. Clinical Data of the Five Patients Sensitized to the 35 kDa Egg Yolk Allergen<sup>a</sup>

patient	age	sex	symptoms after egg ingestion	SPT (mm)		PPT (mm)		CAP (kU/L)		ISAC (ISU)		total IgE (kU/L)	other allergies
13	M		urticaria	raw		cooked		egg white	>100	Gal d 1	40	616	chicken, fish, grass pollen, <i>Alternaria alternata</i> , dog and cat danders
				egg white	19 × 21	egg white	22 × 21	egg yolk	41.2	Gal d 2	21		
				egg yolk	12 × 9	egg yolk	9 × 11	Gal d 1	38	Gal d 3	25		
								Gal d 2	86.6	Gal d 5	27		
								Gal d 4	2				
74	M		cutaneous pruritus	raw		cooked		egg white	4.03	Gal d 1	<0.35	87	no
				egg white	6 × 6	egg white	5 × 4	egg yolk	1.46	Gal d 2	<0.35		
				egg yolk	7 × 5	egg yolk	4 × 4	Gal d 1	0.42	Gal d 3	1.1		
								Gal d 2	0.62	Gal d 5	<0.35		
								Gal d 4	<0.35				
8	M		asthma	raw		np		egg white	3.76	Gal d 1	0.9	1873	fish, shellfish, hazelnuts, almond, pistachio, <i>A. alternata</i> , <i>Cupressus arizonica</i> , cat dander
				egg white	4 × 6			egg yolk	2.76	Gal d 2	4.1		
				egg yolk	3 × 6			Gal d	10.74	Gal d 3	<0.35		
								Gal d 2	3.14	Gal d 5	<0.35		
								Gal d 4	<0.35				
3	F		pruritic exanthema, facial erythema, bronchospasm	raw		np		egg white	34.9	Gal d 1	11	204	no
				egg white	5 × 5			egg yolk	22.4	Gal d 2	2.3		
				egg yolk	6 × 14			Gal d 1	15.7	Gal d 3	9.6		
								Gal d 2	17.8	Gal d 5	<0.35		
								Gal d 4	1.67				
16	M		oral allergy syndrome, digestive symptoms	raw		cooked		egg white	>100	Gal d 1	71	1508	chicken, nuts, feathers of chicken and parrot, grass pollen, dog and cat danders
				egg white	10 × 16	egg white	13 × 15	egg yolk	>100	Gal d 2	23		
				egg yolk	15 × 10	egg yolk	5 × 6	Gal d 1	>100	Gal d 3	8.5		
								Gal d 2	>100	Gal d 5	69		
								Gal d 4	62				

SPT, skin prick testing (mean wheal in mm); PPT, prick–prick testing; CAP, serum-specific determination by the CAP method; ISAC, ImmunoCAP-ISAC, immuno solid phase allergen chip microarray-based IgE detection; np, not performed.



# Gal d 6 Is the Second Allergen Characterized from Egg Yolk

ALVARO AMO,<sup>†,‡</sup> ROSA RODRÍGUEZ-PÉREZ,<sup>†,§</sup> JUAN BLANCO,<sup>‡</sup> JULIAN VILLOTA,<sup>§</sup>  
SONSOLES JUSTE,<sup>‡</sup> IGNACIO MONEO,<sup>§</sup> AND MARÍA LUISA CABALLERO<sup>\*,§</sup>

<sup>‡</sup>Department of Allergology, Complejo Asistencial, Avda. del Cid, 96, 09006 Burgos, Spain, and

<sup>§</sup>Department of Immunology, Hospital Carlos III, C/Sinesio Delgado, 10, 28029 Madrid, Spain.

<sup>†</sup> These authors have contributed equally to this work.





- Double-blind, placebo-controlled food challenge : gold standard
- open food challenges (OFCs)
  - Less resource-intensive
  - are generally considered sufficient in clinical practice



Curr Opin Allergy Clin Immunol 2009;9:244–25

- **ImmunoCAP-ISAC** or Immuno Solid phase Allergen Chip  
(VBC Genomics-Vienna, Austria; Phadia, Uppsala, Sweden)
- It currently has 112 native/recombinant component allergens from 51 allergenic sources
- two main advantages:
  - assesses simultaneously specific IgE to different components and requires small amounts of serum(relevant in children)
  - cost-efficient approach, as it delivers results for over 100 components



Curr Opin Allergy Clin Immunol 2011;11:21  
Immunol Allergy Clin N Am 2012;32:9

# tolerability to cooked hen's egg and an increased risk to progress to multiple environmental allergen sensitisation

C. Alessandri, D. Zennaro, E. Scala, R. Ferrara, M. Livia Bernardi, M. Santoro, P. Palazzo and A. Mari

Center for Molecular Allergology, IDI-IRCCS, Rome, Italy

- 68 children (47 male, 69.1%),
- Age 1 - 11 years (median 4.1 years)
- suspected HE allergy based on
  - reported history of reactions like asthma, rhinitis, conjunctivitis, urticaria, worsening of eczema, vomiting, other gastro-intestinal tract symptoms, anaphylaxis, after ingestion or contact with HE,
  - and positive SPT or IgE to HE white extracts
- 42/68 (62%) reported **atopic dermatitis** as the main allergic complain



- **Skin prick test**

- Commercial extracts (Allergopharma, Reinbek, Germany) and fresh eggs using the prick-prick technique
- Fresh: white and yolk from both raw and processed boiled HE
- Positive : wheal greater than 7 mm<sup>2</sup>

- **Total and specific IgE**

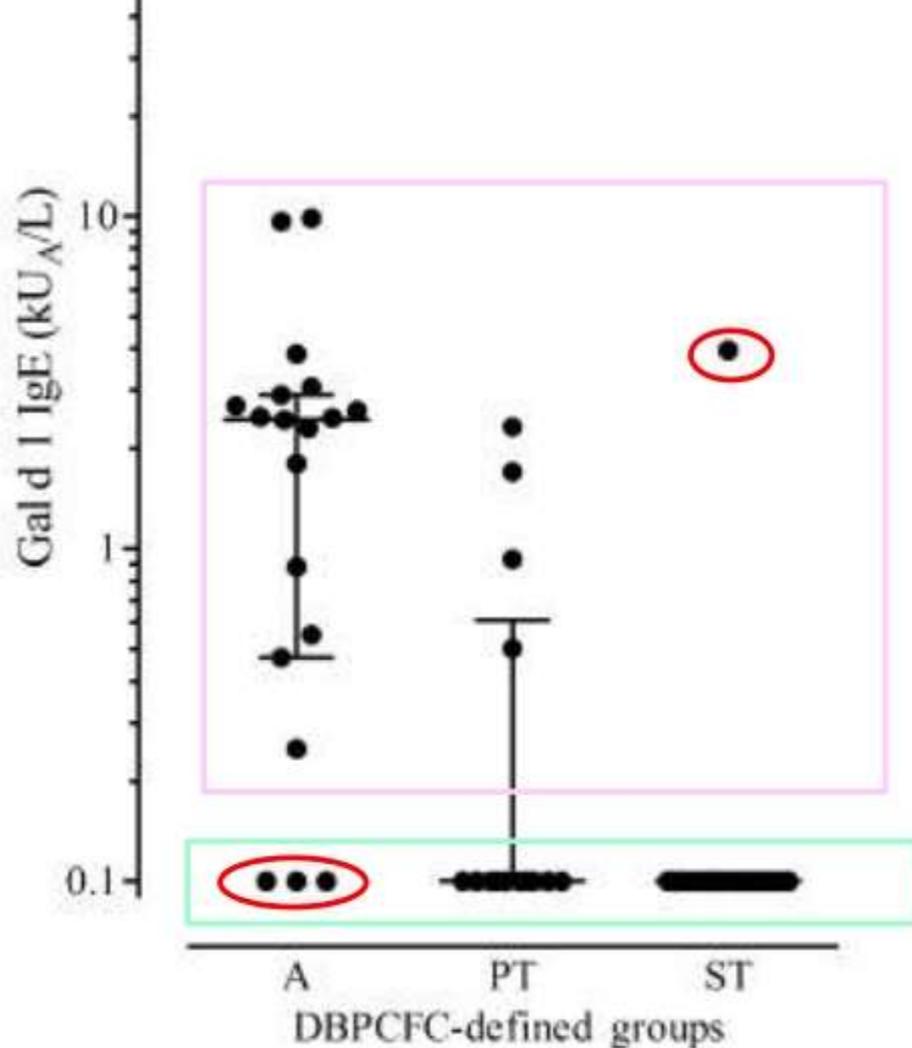
- HE white and yolk : ImmunoCAP (Phadia AB, Uppsala, Sweden)
- Specific IgE detection for Gal d 1, Gal d 2, Gal d 3 and Gal d5 : ISAC 103 microarray test (PMD, Vienna, Austria)

- **Double- blind, placebo-controlled food challenge (DBPCFC)**

- First : boiled egg (total HE protein 6 g)
- Patients tolerating boiled HE were then challenged with raw HE
- patients with positive response to boiled HE challenge were considered likely to be allergic to both boiled and raw eggs



ISAC



20 of 21 Gal d 1 positive patients (95%) reacted raw egg.

44/47 Gal d 1 negative patients (94%) could tolerate boiled egg

Fig. 3. Specific IgE to Gal d 1 detected using the ISAC103 microarray system in the three hen's egg sensitized groups: A (Allergic), PT (Partially Tolerant), ST (Sensitized but Tolerant). Median and interquartile ranges are reported. Kruskal-Wallis test showed statistically significant differences for  $P < 0.0001$ .

- 13 patients had no additional IgE detectable sensitizations on ISAC (103 microarray system)
  - 10 were in ST group
  - 3 in PT group
  - none in A group
- 54 subjects : positive for at least one non-HE allergen
  - higher sensitization prevalence to other food and nonfood allergens in group A



Clinical & Experimental Allergy 2012 :42;441



# Or a l i m m u n o t h e r a p y (O I T ) o r s p e c i f i c o r a l

J Allergy Clin Immunol 2012;129(6):1681

J Allergy Clin Immunol 2012;129(6);1

J Allergy Clin Immunol 2012;129(6);1681

# Il Futuro e' gia' ..... iniziato



## ■ Oral IT (OIT)

- swallowed with food

## ■ Sublingual IT (SLIT)

- sublingually then swallowed

## ■ Differences

- amount of protein, route?, digestion?, possibility of causing tolerance?

Ca

# Cosa e' cambiato nella dieta di Giuseppe?

