

# Alergia la arahide

Victor Turcanu

King's College London, United Kingdom

## REZUMAT

Alergia la arahide afectează în jur de 1% din populația pediatrică din Marea Britanie și SUA și reprezintă o problemă majoră a sistemelor de sănătate deoarece este cunoscută în mai puțin de 20% din cazuri și reprezintă o cauză majoră de anafilaxie. Principalele sale simptome, declanșate de ingestia de arahide, sunt cutanate (urticarie, eritem, angioedem), gastrointestinale (durere abdominală, vomă, diaree), respiratorii (wheezing, dispnee) și cardiovasculare (hipotensiune, aritmie, șoc). Debutul usual al simptomelor are loc curând după ingestia de arahide (minute-ore); unii pacienți pot avea reacție bifazică, cu exacerbări ce survin cu o întârziere de până la 8 ore.

Diagnosticul alergiei la arahide se bazează în principal pe istoricul medical (de utilizat de preferință un jurnal alimentar și diete de excludere), teste cutanate, determinarea IgE specifice și (ideal) testul oral la arahide.

Managementul alergiei la arahide include monitorizarea și educarea pentru evitarea alimentelor ce conțin arahide și pentru recunoașterea și tratarea episoadelor anafilactice (adrenalină autoinjectabilă, antihistamine cu acțiune rapidă). În trecut, anticorpii anti-IgE s-au dovedit utili în scăderea riscului de anafilaxie prin reducerea reactivității pacientului la arahide.

Investigații recente, conduse din nevoia de a dezvolta tratamente eficiente și strategii de prevenție față de alergia la arahide, sugerează că imunoterapia orală cu arahide, deși expune pacientul la un risc semnificativ, poate reprezenta o soluție terapeutică promițătoare.

Mai mult decât atât, contrar părerii generale că evitarea consumului de arahide în perioada de sugar poate preveni apariția alergiei la arahide, un studiu recent a demonstrat contrariul, arătând că introducerea precoce a arahidelor în alimentația sugarilor este asociată cu o prevalență redusă a alergiei la arahide.

**Cuvinte cheie:** alergie, arahide, anafilaxie

## ABSTRACT

### **Peanut allergy**

Peanut allergy currently affects around 1% of the UK and US paediatric population and represents a major healthcare concern because it is outgrown in less than 20% of cases and is a major cause of anaphylaxis. Its main symptoms, triggered by peanut ingestion, are cutaneous (urticaria, erythema, angioedema), gastrointestinal (abdominal pain, vomiting, diarrhoea), respiratory (wheezing, dyspnoea) and cardiovascular (hypotension, arrhythmia, shock). The usual onset of symptoms occurs soon after peanut ingestion (minutes to hours); however some patients have biphasic reactions, with exacerbations occurring up to 8 hours later.

Peanut allergy diagnostic is based mainly upon the medical history (preferably including a diet diary and elimination diets), skin testing, peanut-specific IgE measurement and ideally a peanut oral challenge. Peanut allergy management includes monitoring and education for avoiding peanut-containing foods and for recognising and treating anaphylactic episodes (self-injectable adrenalin and rapid-acting antihistamines). In the past, anti-IgE antibodies were shown to decrease the risk of anaphylaxis by reducing the allergic patients' reactivity to peanuts.

Recent investigations, driven by the need to develop efficient treatment and prevention strategies for peanut allergy, suggest that oral immunotherapy with peanuts, although exposing the patients to significant risk, may represent a promising therapeutic approach.

Furthermore, contrary to the general view that peanut avoidance in infants could prevent peanut allergy, a recent study shows that the opposite may be true as early consumption of peanuts in infancy is associated with a low prevalence of peanut allergy.

**Key words:** allergy, peanuts, anaphylaxis

## Introducere

Alergia la arahide este răspândită mai ales în țările occidentale unde afectează 0,6-1,5% dintre copii, după cum s-a observat în diverse studii epidemiologice<sup>1</sup>. Alergia la arahide este mai rară decât alergiile la lapte de vacă și ouă (care reprezintă cele mai frecvente alergii alimentare la copii). Spre deosebire de acestea (care dispar spontan în 85-90% din cazuri înainte de vârsta de 5 ani), alergia la arahide persistă însă la majoritatea pacienților toată viața și dispăre spontan doar în aproximativ 20% din cazuri. De aceea alergia la arahide este principala cauză alimentară de șoc anafilactic în Statele Unite și Marea Britanie<sup>2</sup> și reprezintă o problemă semnificativă pentru sănătatea publică – aproximativ 3 milioane de persoane din Statele Unite sunt alergice la arahide sau/și nuci<sup>3</sup>.

## Etiologie și factori de risc

În comparație, alergia la arahide este în prezent relativ rară în România. Totuși, în contextul „epidemiei de alergii” care afectează țările occidentale și se extinde și în țările Europei Centrale și de Est pe măsură ce acestea adoptă un stil de viață „occidentalizat”<sup>4</sup> este probabil că prevalența ei va crește în viitor.

## Mecanisme imunologice

Atât pacienții alergici la arahide cât și persoanele tolerante prezintă un răspuns imun activ față de antigenele din arahide<sup>5,35</sup>. În cazul pacienților alergici, răspunsul respectiv este dominat de limfocitele T helper de tip 2 care induc producerea de IgE specifice pentru arahide de către limfocitele B. Aceste IgE se leagă de receptorii de înaltă afinitate pentru IgE (Fc epsilon RI) de pe suprafața mastocitelor și bazofilelor și de receptorii de joasă afinitate (Fc epsilon RII, CD23) de pe suprafața monocitelor, macrofagelor, limfocitelor, eozinofilelor și trombocitelor. Recent, receptori pentru IgE au fost identificați și pe alte tipuri de celule, de exemplu epitelii, așa că la ingestia de arahide, IgE sunt legate de alergene și declanșează activarea și apoi degranularea mastocitelor și bazofilelor, ceea ce conduce la apariția simptomelor clinice ale alergiei la arahide. În cazul producției ulterioare de citokine, chemokine și alti mediatori, pot apare și reacții alergice întârziate, caracterizate prin infiltrate locale celulare în special cu limfocite și monocite. În concluzie, reacțiile imunologice din alergia la arahide sunt cele caracteristice răspunsului imun mediat de IgE.

## Simptomatologie

De cele mai multe ori prima reacție alergică la arahide are loc la vârste între 1-2 ani, la primul contact cunoscut cu arahidele sau cu alimente care conțin arahide (unt de arahide, ciocolată, prăjituri etc.). Cazurile în care persoane care au consumat arahide în trecut dezvoltă o alergie sunt mai rare, dar au fost descrise și forme de alergie la arahide cu debut la adult.

Principalele simptome ale alergiei la arahide sunt cutanate (la 89% dintre pacienți: urticarie, eritem, angioedem), respiratorii (la 42% dintre pacienți: wheezing, stridor, tuse, dispnee), gastrointestinale (la 26%: senzație de prurit sau iritare a mucoasei orale, prurit faringian, dureri abdominale colicative, grețuri, vărsături, diaree) și manifestări cardiovasculare (la 4% dintre pacienți: hipotensiune, aritmii cardiace, șoc)<sup>1</sup>.

În general debutul simptomelor are loc rapid după ingestia arahidelor (la mai puțin de 30 de minute); bineînțeles, viteza apariției simptomelor depinde de forma alimentului, de cantitatea ingerată, de severitatea alergiei etc. Întrucât alergia la arahide este mediată de IgE, reacțiile care apar la mai mult de 8 ore după ingestia de arahide nu sunt de regulă legate de alergie.

Totuși există și excepții: au fost descrise cazuri de reacții întârziate, în care un răspuns precoce este urmat după 1-8 ore de o exacerbare (în special la pacienții cu reacții alergice severe sau la care tratamentul a fost început mai târziu). Acești pacienți par să se fi remis din șoc dar apoi dezvoltă brusc un bronhospasm sever, adesea dificil de tratat și care poate necesita intubare și respirație asistată.

## Diagnostic

Diagnosticul alergiei la arahide se bazează în special pe anamneză (care ar include preferabil și un jurnal alimentar și utilizarea dietelor cu eliminarea arahidelor și alimentelor care ar putea conține arahide). La acestea se adaugă testele cutanate și dozarea IgE specifice pentru arahide iar în cazul în care diagnosticul este în continuare neclar se recurge la testul de provocare orală (TPO) care reprezintă „standardul de aur” pentru diagnosticul alergiilor alimentare.

Dintre testele cutanate, cel mai răspândit este „*skin prick test*” (SPT). De regulă antihistaminicele trebuie întrerupte cu cel puțin 3 zile înainte de test în timp ce antidepresivele triciclice (care sunt și ele antagoniști ai receptorilor pentru histamină) trebuie întrerupte 1-2 săptămâni<sup>6</sup>. SPT nu trebuie practicat în zone cu eczemă sau care au fost tratate cu corticosteroizi sau imunosupresoare locale.

Practic, o picătură dintr-un preparat comercial care conține proteine din arahide este plasată pe antebrațul sau pe spatele pacientului apoi se înțeapă pielea prin picătura respectivă. În aceeași zonă se practică SPT pentru controlul negativ (preparat fără proteine) și controlul pozitiv (histamină 1mg/ml). SPT se citește după 15 minute – reacția este pozitivă dacă diametrul zonei indurate depășește cu cel puțin 3 mm pe cel al controlului negativ. Între punctele de testare pentru diferite alergene se lasă o distanță de cel puțin 2 cm. Valoarea diagnostică a SPT nu este însă absolută; un SPT negativ nu exclude total alergia (valoarea predictivă negativă este sub 50%) în timp ce un SPT pozitiv nu impune un diagnostic cert de alergie la arahide. Totuși s-a demonstrat că diametrul SPT este direct corelat cu probabilitatea ca pacientul să fie alergic la arahide. De exemplu, într-un grup de 135 de copii evaluați în Marea Britanie prin SPT și al căror diagnostic a fost confirmat ulterior prin TPO s-a arătat că SPT $\geq$  8 mm are o valoare predictivă de 95%<sup>7</sup>. Posibil din cauza folosirii unor extracte de arahide, ace și tehnici variate alți autori au găsit valori diferite: de exemplu într-un grup de 363 copii testați în Franța s-a observat că SPT=8 mm are doar o valoare predictivă de 90% și abia SPT $\geq$ 16 mm are o valoare predictivă de 100%<sup>8</sup>. Remarcabil, diametrul SPT nu este corelat cu severitatea reacțiilor alergice la arahide<sup>9</sup>.

Recent s-a propus utilizarea unor proteine (Ara h1, Ara h2, Ara h3 și Ara h6) obținute prin purificare din arahide<sup>10</sup> sau prin recombinare genetică<sup>11</sup>. În cazul antigenelor purificate s-a arătat că pacienții cu alergie severă la arahide au SPT pozitiv la concentrații mai mici de Ara h2 și Ara h6 (0,1 micro-

grame/ml) decât pacienții cu alergii mai puțin severe, dar deocamdată antigenelor purificate sunt folosite mai mult în cercetare decât în clinică.

O altă formă de SPT, mai puțin uzuală, este SPT „prick-prick“ în care se înțepă mai întâi alimentul suspectat iar apoi, cu același ac, se înțepă și pielea pacientului. Metoda „prick-prick“ este utilizată în cazul în care alergenele sunt relativ labile și se presupune că ele ar putea să fi fost degradate în soluția pentru SPT, iar de aceea SPT nu reflectă starea alergică reală. Metoda „prick-prick“ este folosită mai ales în cazul sindromelor alergice orale (caracterizate prin simptomatologie localizată aproape exclusiv la nivelul mucoasei orale) dar, întrucât alergenele din arahide sunt relativ stabile, această metodă nu este indicată în diagnosticul alergiei la arahide.

În orice caz, întrucât majoritatea pacienților au SPT într-o ‘zonă gri’ între 3-7mm, diagnosticul de alergii la arahide nu poate fi pus prin SPT singur ci doar în asocieră cu anamneza, cu nivelul IgE specific pentru arahide și eventual TPO.

Alte teste cutanate nu sunt indicate pentru diagnosticul alergiei la arahide: astfel injecțiile intradermice implică un risc semnificativ de reacții anafilactice și posibil de sensibilizare alergică în timp ce aplicarea epicutană („patch test“) se poate evalua abia după 24-48h și implică de asemenea riscuri potențiale de sensibilizare transcutanată.

**Nivelul anticorpilor IgE specifici** pentru arahide se măsoară de obicei prin metode imunoenzimatică (de exemplu ImmunoCAP™ sau ADVIA Centaur™). Valorile IgE obținute sunt raportate în unități ‘arbitrare’ kUA/l în funcție de un standard al Organizației Mondiale a Sănătății (1kUA/l corespunde la 2,4mg/l IgE)<sup>12</sup>. Majoritatea laboratoarelor măsoară valorile IgE specifice pentru arahide între 0,35-100kUA/l. Nivelul IgE specific nu permite nici el o certitudine diagnostică absolută; se consideră că un nivel de 15kUA/l are o valoare predictivă de 95% pentru alergii la arahide<sup>13</sup>. Majoritatea pacienților au însă valori ale IgE specific mai mici, iar pe de altă parte prezența anticorpilor IgE specifici pentru arahide nu implică și prezența alergiei; doar 30-40% dintre pacienții care au IgE specifici pentru arahide detectabili (IgE >0,35kUA/l) reacționează clinic la ingestia de arahide<sup>14</sup>.

La fel ca și în cazul SPT, se încearcă în prezent optimizarea dozării anticorpilor IgE specifici pentru arahide în scopul îmbunătățirii diagnosticului. Astfel s-a trecut la determinarea epitopilor recunoscuți de IgE de la pacienți prin utilizarea unei serii de 213 peptide de câte 20 de aminoacizi care acoperă secvențele antigenelor Ara h1, Ara h2 și Ara h3<sup>15</sup>. S-a demonstrat că IgE de la alergici au o diversitate mult mai mare (recunosc mult mai mulți epitopi) decât IgE de la non-alergici. Această nouă metodă ar putea permite un diagnostic mult mai precis decât simpla măsurare a nivelului total de IgE specifici pentru arahide, dar observațiile inițiale trebuie mai întâi validate la un număr mai mare de pacienți.

**Testul de provocare orală (TPO)** reprezintă „standardul de aur“ pentru diagnosticul alergiilor alimentare dar implică riscuri semnificative pentru pacient (reacții alergice severe, șoc anafilactic fatal) și costuri importante (ocuparea unui pat de spital, timpul unui medic și/sau asistente specializate în alergii, echipament etc.). De aceea TPO este indicat mai mult în situațiile de dubiu diagnostic, de exemplu atunci când

anamneza sugerează alergii la arahide însă SPT este negativ sau și nivelul IgE specific este mic. Altă situație în care TPO este indicat este monitorizarea rezolvării alergiei la arahide (pentru reintroducerea arahidelor în alimentație).

TPO este contraindicat la pacienții cu astm insuficient controlat sau cu infecții respiratorii active iar VEMS trebuie să fie suficient de ridicat pentru a permite testarea în timpul TPO (VEMS inițial >70% din VEMS teoretic). Alte contraindicații relative pentru TPO sunt antecedentele de reacții anafilactice severe la ingestia de arahide și/sau nivelul ridicat de IgE specifice pentru arahide (peste 15kUA/l). În orice caz, decizia finală de a participa la TPO îi aparține pacientului, după ce acesta a fost informat de riscurile și beneficiile acestei proceduri<sup>16</sup>.

TPO se poate realiza „deschis“ (atât pacientul cât și medicul știu că preparatul ingerat conține arahide), „simplu orb“ (când pacientul nu știe dacă primește arahide sau placebo) sau „dublu orb“ (nici pacientul și nici medicul nu știu dacă doza administrată conține arahide sau este placebo).

Pentru realizarea TPO la arahide se exclud alimentele care ar putea conține arahide cel puțin 2 săptămâni înainte de TPO, se întrerupe medicația antihistaminică (minimum 3 zile înainte de test) și se minimizează celelalte medicamente care ar putea masca o reacție alergică (dacă reacția alergică este inițial mascată de medicație există și riscul continuării administrării unor cantități mai mari de arahide, ceea ce ar duce la o reacție mult mai severă). TPO se realizează de preferință pe nemâncate (sau la minimum 2h după ultimul prânz) pentru a evita interferența cu alimente consumate anterior<sup>16</sup>.

În principiu, fiecare centru unde se practică TPO adoptă un protocol care reflectă practica locală. În general înainte de începerea TPO se asigură disponibilitatea echipamentului și medicamentelor care ar putea fi necesare (oxigen, aspirație, materiale pentru intubare și ventilație, respectiv adrenalină, antihistaminice cu acțiune rapidă de ex. chlorpheniramină, nebulizator cu salbutamol, hidrocortizon etc.).

Se determină valorile inițiale ale frecvenței cardiace, presiunea arterială, saturația în oxigen, VEMS, auscultația pulmonară. Dacă se aud raluri sau pacientul a prezentat o infecție respiratorie sau o exacerbare a astmului în ultimele două săptămâni este recomandată amânarea TPO până la rezolvarea problemelor respective pentru că ralurile pot masca o reacție alergică la alimentul ingerat; pe lângă aceasta, existența unei inflamații bronșice poate agrava eventuala reacție la TPO. În cazul TPO cu risc crescut (antecedente de reacții anafilactice, valori ridicate ale SPT și/sau IgE specifice, pacienți astmatici) se asigură și o linie de acces venos; pentru pacienții alergici la latex se asigură disponibilitatea echipamentului, mănușilor etc. fără latex.

TPO începe cu testarea la nivelul mucoasei orale: se plasează o picătură de soluție care conține arahide pe buza inferioară și se lasă *in situ* 1-2 până la 20 de minute. Pentru evitarea ingestiei soluției respective se poate pune un tampon între buză și arcada dentară. Dacă nu apare nici o reacție subiectivă (prurit, sindrom alergic oral) sau obiectivă (eritem perioral, edem al buzelor, urticarie etc.) se măsoară din nou parametrii biologici menționați mai sus și se trece la administrarea unor doze din ce în ce mai mari de arahide. De exemplu se poate începe cu 0,25g arahide (0,06g conținut proteic), apoi se administrează 0,5g, 2g, 4g, 10g și în final 15g arahide (3,8g conținut proteic). Între fiecare administrare se așteaptă

20 minute, după care se măsoară constantele biologice menționate. După ultima doză pacientul este ținut sub observație încă minimum 2h în eventualitatea apariției unei reacții întârziate. Dacă apar reacții subiective (prurit sau iritații ale mucoasei orale, simptome respiratorii, gastrointestinale etc.) sau obiective (reacții cutanate, raluri pulmonare, modificări ale VEMS etc.), TPO este considerat pozitiv. În cazul copiilor mici semnele de TPO pozitive pot fi mai puțin evidente: copiii pot deveni brusc apatici sau pot adopta o poziție fetală înainte de apariția semnelor obiective ori se freacă la ochi și în jurul gurii din cauza pruritului<sup>16</sup>.

La copiii mici sau la pacienții la care alerggia este însoțită de o componentă psihologică semnificativă și la care senzațiile subiective sunt atipice și nu se însoțesc de semne obiective se poate practica TPO controlată cu placebo în „simplu orb” sau „dublu orb”. În acest caz se administrează un număr egal de doze dintr-un preparat care conține arahide și dintr-un preparat placebo care nu conține arahide. Se evită alternarea dozelor de arahide cu dozele de placebo pentru că într-o asemenea situație ar fi greu de deosebit între o reacție declanșată de ultima doză administrată și o reacție întârziată la o administrare anterioară. De aceea se preferă administrarea grupată a dozelor de arahide și a celor de placebo. În practică se pot folosi fie capsule care conțin cantități determinate de arahide sau de placebo fie un preparat ad-hoc. Capsulele au avantajul că maschează gustul și mirosul arahidelor încât pacientul nu poate deosebi arahidele de placebo. Dezavantajul capsulelor este că nu permit contactul alergenelor cu mucoasa orală încât un eventual sindrom alergic oral nu este detectat. Preparatele ad-hoc pun mai multe probleme (alegerea rețetei, prepararea etc.) dar în schimb sunt mai ușor acceptate de copii; arahidele se pot de exemplu amesteca într-un aliment favorit al copilului, în funcție de sfatul părinților. În literatură sunt publicate o serie de rețete de preparate folosite pentru TPO la arahide; de exemplu se mixează 30g arahide prăjite cu 20g cacao, 90g zahăr pudră, 1g zahăr granulat, 80g fulgi de cereale, 20 picături de esență de mentă, 80g margarină și 1g sare<sup>17</sup>. În acest preparat concentrația de arahide este de 10% (1g arahide/10g preparat, corespunzător la 0,35g proteine de arahide/10g preparat). Pentru placebo în loc de 30g de arahide se adaugă 30g suplimentare de fulgi de cereale și 2g sare în loc de 1g pentru mascarea gustului. Alte rețete pot fi de asemenea utilizate; este recomandabilă testarea comparativă a preparatului cu arahide și a preparatului placebo de către terțe persoane pentru a fi siguri că nu pot fi diferențiate prin gust sau miros.

Recent, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology a publicat un ghid practic pentru TPO<sup>31</sup>.

### Evoluție naturală

Spre deosebire de celelalte alergii alimentare care se remit de obicei spontane înainte de vârsta de 5 ani, alerggia la arahide nu se remite decât la 18-20% dintre pacienți iar dintre a ceștia aproximativ 8% pot prezenta reapariția alergiei în cazul în care arahidele nu sunt introduse în dietă pentru a menține starea de toleranță<sup>18</sup>. În general pacienții care au șanse crescute de remisiune sunt cei care au mai puține alergii asociate, au SPT la arahide mai mici ( $5,8 \pm 5,4$  mm comparativ cu  $13 \pm 7,1$  mm la pacienții la care alerggia persistă)<sup>18</sup> și un nivel mai mic de IgE specific pentru arahide (sub 10kUA/l)<sup>19</sup>.

### Managementul și tratamentul alergiei la arahide

În prezent nu este stabilit nici un tratament care să asigure vindecarea alergiei la arahide. Tentativele de imunoterapie specifică (desensibilizare) prin injecții subcutanate a unor doze din ce în ce mai mari de proteine extrase din arahide au permis atingerea unei stări de toleranță la arahide într-un număr mic de cazuri<sup>20</sup>. Din păcate, frecvența reacțiilor sistemice a fost foarte ridicată astfel încât imunoterapia specifică este considerată prea riscantă pentru a fi recomandată de rutină. De asemenea, s-a observat că alerggia la arahide s-a remis după un transplant de măduvă osoasă (practicat pentru a trata o imunodeficiență primară) dar evident alerggia la arahide, chiar și în forme severe, nu reprezintă în prezent o indicație pentru transplantul medular<sup>21</sup>.

Studii mai recente au demonstrat însă că imunoterapia orală cu proteine din arahide poate fi eficientă. Protocolul utilizat implică în prima zi, în spital și în condiții în care asistența de urgență, accesul venos și adrenalina erau asigurate, ingestia unor cantități progresiv crescute de proteine din arahide. Prima doză, de 0,1mg era dublată la câte 30min până la atingerea dozei de 50mg. În funcție de doza maximă tolerată, s-a putut continua cu administrarea pe termen lung a unor doze progresiv crescute<sup>32,33</sup>.

În absența unui tratament curativ bine stabilit, managementul alergiei la arahide constă din educația pentru evitarea alimentelor care conțin arahide, educația pentru recunoașterea și tratarea precoce a reacțiilor anafilactice precum și monitorizarea constantelor imunologice (SPT și IgE specifice) pentru eventuala detectare a rezolvării spontane a alergiei. Într-un studiu prospectiv a 747 de copii alergici la arahide sau nuci efectuat în Marea Britanie s-a arătat că educația și prescrierea profilactică a adrenalinei și antihistaminicelor au dus la scăderea de peste 60 de ori a frecvenței reacțiilor anafilactice severe<sup>22</sup>. În acest studiu, autorii au pus la dispoziția tuturor pacienților antihistaminice cu acțiune rapidă (de exemplu clorfeniramină soluție pentru administrare orală, în doze de 1mg/kg, max 75mg sau diphenhydramină) iar pentru 74% dintre pacienți s-a prescris și adrenalină autoinjectabilă (EpiPen sau EpiPen Jr la copiii sub 25-30kg). EpiPen a fost indicat la toți pacienții care au avut simptome respiratorii (chiar și minore), la toți pacienții care au reacționat la ingestia unor cantități foarte mici de alergeni (chiar și în cazurile în care simptomatologia a fost minoră) și la toți pacienții astmatici.

În ceea ce privește monitorizarea constantelor imunologice (SPT și IgE specifice) pentru eventuala detectare a rezolvării spontane a alergiei la arahide, aceasta se recomandă în special la pacienții care nu au mai avut reacții anafilactice timp de cel puțin un an, au avut în trecut SPT  $\leq 8$  mm și IgE specifice sub 17,5kUA/l iar aceste valori sunt în scădere față de determinările precedente<sup>23</sup>. La acești pacienți este recomandabil un TPO iar în cazul în care acesta este negativ se recomandă reintroducerea susținută a arahidelor în dietă pentru a preveni reapariția ulterioară a alergiei la arahide<sup>24</sup>.

### Perspective terapeutice

Recent s-a demonstrat într-un studiu randomizat dublu orb că terapia cu anticorpi monoclonali blocanți anti-IgE (TNX-901) scade reactivitatea la arahide a pacienților aler-

gici și le permite să tolereze fără simptome clinice o doză în medie de 18 ori mai mare decât tolerau la începutul tratamentului<sup>25</sup>. Evident tratamentul cu anti-IgE nu duce la vindecarea alergiei la arahide, însă prin scăderea reactivității față de arahide el permite micșorarea numărului de reacții anafilactice ( produse de obicei ca urmare a unor ingestii accidentale de arahide), întrucât pacienții alergici vor continua să evite alimentele care conțin arahide. În prezent, costurile ridicate ale acestui tratament pun însă probleme semnificative pentru marea majoritate a pacienților. De aceea eforturi susținute pentru stabilirea unui protocol de imunoterapie specifică au loc atât în Statele Unite<sup>32,33</sup> cât și în Marea Britanie<sup>34</sup>.

### Etiologia și cauzele creșterii prevalenței alergiei la arahide

Arahidele (*Arachis hypogaea*) sunt originare din America de Sud de unde s-au răspândit inițial în Statele Unite și în Africa sub-sahariană iar mai recent în Asia. În prezent China și India sunt țările cu cele mai mari recolte de arahide iar consumul de arahide este similar în China și în Statele Unite (aproximativ 2,7-3 kg/persoană/an).

Totuși prevalența alergiei la arahide este foarte diferită în zonele geografice respective: alergia la arahide este frecventă în Statele Unite (aproximativ 0,6-1% din populație) dar este mult mai rară în China<sup>26</sup>. Remarcabil, descendenții imigranților de etnie chineză din Statele Unite au o prevalență ridicată pentru alergia la arahide, comparabilă cu restul populației din Statele Unite.

Două explicații posibile au fost propuse pentru această diferență: (a) metodele diferite de preparare a arahidelor sau (b) efectul factorilor de mediu („ipoteza igienei“). Într-adevăr, în Statele Unite arahidele sunt prăjite în cuptoare la temperaturi de 150-170°C în timp ce arahidele consumate în China sunt de obicei fierte la 100°C sau prăjite în ulei la 120°C. S-a demonstrat că prelucrarea termică la temperaturi mai ridicate conduce la formarea unor compuși de oxidare (Maillard) și la creșterea alergenității arahidelor, iar aceasta ar putea explica prevalența crescută a alergiei la arahide în Statele Unite comparativ cu China<sup>27</sup>.

Explicația alternativă ia în considerare creșterea generală a prevalenței alergiilor în țările occidentale dar și la grupurile de persoane din alte țări care adoptă un stil de viață „occidentalizat“ („ipoteza igienei“)<sup>28,29</sup>. Într-adevăr, nu numai alergia la arahide are o prevalență crescută în țările occidentale ci toate alergiile în general, de aceea diferențele dintre China și Statele Unite sunt greu de atribuit unei simple deosebiri de preparare. Bineînțeles, ar fi posibil ca ambele explicații să fie simultan valabile și diferențele dintre China și Statele Unite să fie cauzate atât de metodele de preparare a arahidelor cât și de alți factori din mediul înconjurător.

### Intervenții profilactice în alergia la arahide

De-a lungul timpului au fost propuse diferite strategii pentru prevenirea alergiilor, inclusiv a alergiei la arahide. În ultimii zece ani creșterea prevalenței alergiei la arahide la copiii din Marea Britanie a determinat recomandarea generală ca mamele atopice să evite consumul de arahide în timpul sarcinii și alăptării iar alimentele care conțin arahide să nu fie introduse înainte de vârsta de 3 ani. În ciuda acestei recomandări care a fost de cele mai multe ori aplicată cu strictețe, prevalența aler-

giei la arahide a continuat să crească în Marea Britanie. Pe de altă parte, un studiu recent a demonstrat că prevalența alergiei la arahide este scăzută în cazul copiilor care consumă arahide la vârste mici<sup>36</sup>. Din această cauză a fost lansat recent un studiu clinic randomizat (<http://www.leapstudy.co.uk/index.html>) care are drept scop determinarea efectului evitării arahidelor în comparație cu consumul precoce de arahide pentru prevenirea alergiei la copiii cu risc crescut<sup>30</sup>. Acest studiu va urmări efectele consumului precoce de arahide începând de la 4-10 luni și până la 5 ani și ar trebui să permită formularea unor recomandări dietetice clare în ceea ce privește posibilitatea prevenirii alergiei la arahide.

### Bibliografie

1. Al-Muhsen S, Clarke AE, Kagan RS Peanut allergy: an overview. *Canadian Medical Association Journal* 2003; 168: 1279-85.
2. Sampson HA. Clinical practice. Peanut allergy. *N Engl J Med* 2002; 346: 1294-9.
3. Sicherer S H, Munoz-Furlong A, Burks, A, Sampson, HA. Prevalence of peanut and tree nut allergy in the US determined by a random digit dial telephone survey. 1999; *J Allergy Clin Immunol* 103: 559-62.
4. Ring, Kramer U, Schafer T, Behrendt H. Why are allergies increasing? *Curr Opin Immunol* 2001; 13: 701-8.
5. Turcanu V, Maleki SJ, Lack G. Characterization of lymphocyte responses to peanuts in normal children, peanut-allergic children, and allergic children who acquired tolerance to peanuts. *J Clin Invest* 2003; 111: 1065-72.
6. Rao K S, Menon PK, Sebastian CS, Bairnsfather L. Duration of the suppressive effect of tricyclic antidepressants on histamine-induced wheal-and-flare reactions in human skin. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82: 752-7.
7. Roberts G. and Lack G. Diagnosing peanut allergy with skin prick and specific IgE testing. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 1291-6.
8. Rance F, Abbal M, Lauwers-Cances V. Improved screening for peanut allergy by the combined use of skin prick tests and specific IgE assays. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 1027-33.
9. Clark AT. and Ewan PW Interpretation of tests for nut allergy in one thousand patients, in relation to allergy or tolerance. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 1041-5.
10. Peeters KA, Koppelman SJ, van Hoffen E, van der Tas CW, den Hartog Jager CF, Penninks AH, Hefle SL, Bruijnzeel-Koomen CA, Knol EF, Knulst AC. Does skin prick test reactivity to purified allergens correlate with clinical severity of peanut allergy? *Clin Exp Allergy* 2007; 37: 108-15.
11. Astier C, Morisset M, Roitel O, Codreanu F, Jacquenet S, Franck P, Ogier V, Petit N, Proust B, Moneret-Vautrin DA, Burks AW, Bihain B, Sampson HA, Kanny G. Predictive value of skin prick tests using recombinant allergens for diagnosis of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 250-6.
12. Plebani M, Bernardi D, Basso D, Borghesan F, Faggian D. Measurement of specific immunoglobulin E: intermethod comparison and standardization. *Clin Chem* 1998; 44: 1974-9.
13. Sampson HA and Ho DG. Relationship between food-specific IgE concentrations and the risk of positive food challenges in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 444-51.
14. Sampson HA and Albergo R. Comparison of results of skin tests, RAST, and double-blind, placebo-controlled food challenges in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 74: 26-33.
15. Shreffler WG, Beyer K, Chu TH, Burks AW, Sampson HA. Microarray immunoassay: association of clinical history, in vitro IgE function, and heterogeneity of allergenic peanut epitopes. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 776-82.
16. Sicherer SH. Food allergy: when and how to perform oral food challenges. *Pediatr Allergy Immunol* 1999; 10: 226-34.
17. van Odijk J, Ahlstedt S, Bengtsson U, Borres MP, Hulthen L. Double-blind placebo-controlled challenges for peanut allergy the efficiency of blinding procedures and the allergenic activity of peanut availability in the recipes. *Allergy* 2005; 60: 602-5.

18. Spergel JM and Fiedler JM. Natural history of peanut allergy. *Curr Opin Pediatr* 2001; 13: 517-22.
19. Skolnick HS, Conover-Walker MK, Koerner CB, Sampson HA, Burks AW, Wood RA. The natural history of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 367-74.
20. Nelson HS, Lahr J, Rule R, Bock A, Leung D. Treatment of anaphylactic sensitivity to peanuts by immunotherapy with injections of aqueous peanut extract. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 744-51.
21. Hourihane JO, Rhodes HL, Jones AM, Veys P, Connett GJ. Resolution of peanut allergy following bone marrow transplantation for primary immunodeficiency. *Allergy* 2005; 60: 536-7.
22. Ewan PW and Clark AT. Efficacy of a management plan based on severity assessment in longitudinal and case-controlled studies of 747 children with nut allergy: proposal for good practice. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 751-6.
23. Rangaraj S, Ramanathan V, Tuthill DP, Spear E, Hourihane JO, Alfaham M. General paediatricians and the case of resolving peanut allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15: 449-53.
24. Fleischer DM, Conover-Walker MK, Christie L, Burks AW, Wood RA. Peanut allergy: recurrence and its management. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 1195-201.
25. Leung DY, Sampson HA, Yunginger JW, Burks AW, Schneider LC, Wortel CH, Davis FM, Hyun JD, Shanahan WR., Jr. Effect of anti-IgE therapy in patients with peanut allergy. *N Engl J Med* 2003; 348: 986-93.
26. Beyer K, Morrow E, Li XM, Bardina L, Bannon GA, Burks AW, Sampson HA. Effects of cooking methods on peanut allergenicity. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 1077-81.
27. Maleki SJ, Chung SY, Champagne ET, Raufman JP. The effects of roasting on the allergenic properties of peanut proteins. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 763-8.
28. van den Biggelaar AH, Rodrigues LC, van Ree R, van der Zee JS, Hoeksma-Kruize YC, Souverein JH, Missinou MA, Borrmann S, Kremsner PG, Yazdanbakhsh M. Long-term treatment of intestinal helminths increases mite skin-test reactivity in Gabonese schoolchildren. *J Infect Dis* 2004; 189(5): 892-900.
29. Maizels RM. Infections and allergy – helminths, hygiene and host immune regulation. *Curr Opin Immunol* 2005; 17: 656-61.
30. Lack G, Fox D, Northstone K, Golding J. Factors associated with the development of peanut allergy in childhood. *N Engl J Med* 2003; 348: 977-85.
31. Nowak-Wegrzyn A, Assa'ad AH, Bahna SL, Bock SA, Sicherer SH, Teuber SS. Work Group report: Oral food challenge testing. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: S365-83.
32. Jones SM, Pons L, Roberts JL, Scurlock AM, Perry TT, Lulis M, Shreffler WG, Steele P, Henry KA, Adair M, Francis JM, Durham S, Vicery BP, Zhong X, Burks AW. Clinical efficacy and immune regulation with peanut oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 292-300.
33. Hofmann AM, Scurlock AM, Jones SM, Palmer KP, Lokhyngina Y, Steele PH, Kamilaris J, Burks AW. Safety of a peanut oral immunotherapy in children with peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 286-91.
34. Clark AT, Islam S, King Y, Deighton J, Anagnostou K, Ewan PW. Successful oral tolerance induction in severe peanut allergy. *Allergy* 2009; 64: 1218-20.
35. Turcanu V, Winterbotham M, Kelleher P, Lack G. Peanut-specific B and T cell responses are correlated in peanut-allergic but not in non allergic individuals. *Clin Exp Allergy* 2008; 38: 1132-9.
36. Du Toit G, Katz Y, Sassi P, Mesher D, Maleki SJ, Fisher HR, Fox AT, Turcanu V, Amir T, Zadik-Mnuhin G, Cohen A, Livne I, Lack G. Early consumption of peanuts in infancy is associated with a low prevalence of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 984-91.