

A L E R G I A A L I M E N T A R

ANA TODO BOM

ISABEL CARRAPATOSO

CARLOS LOUREIRO

ANABELA MOTA PINTO



A L E R G I A A L I M E N T A R

A N A T O D O B O M

I S A B E L C A R R A P A T O S O

C A R L O S L O U R E I R O

A N A B E L A M O T A P I N T O

Coimbra • 2013

EDIÇÃO

Imprensa da Universidade de Coimbra

COORDENAÇÃO EDITORIAL

Imprensa da Universidade de Coimbra

CONCEPÇÃO GRÁFICA

António Barros

INFOGRAFIA

Carlos Costa

ILUSTRAÇÕES

Lídia Silva

CAPA

Fotografia de *Prick-Prick* a alimentos.

EXECUÇÃO GRÁFICA

Gráfica de Coimbra

ISBN

978-989-26-0657-6

ISBN Digital

978-989-26-0658-3

DOI

<http://dx.doi.org/10.14195/978-989-26-0658-3>

DEPÓSITO LEGAL

365232/13

© 2013 IMPRENSA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

A L E R G I A A L I M E N T A R

A N A T O D O B O M

I S A B E L C A R R A P A T O S O

C A R L O S L O U R E I R O

A N A B E L A M O T A P I N T O

Coimbra • 2013

ACRÓNIMOS

AAS – Ácido acetilsalicílico	IL – Interleucina
ADCC – Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity	iNKT – Invariant Natural Killer T cells
ADN – Ácido desoxirribonucleico	IRMA – Immuno Radio-Metric Assay
AINEs – Anti-inflamatórios não esteroides	IT – Imunoterapia
APLV – Alergia a proteínas do leite de vaca	LTC4 – Leucotrieno C4
CCDs – Cross-reactive carbohydrate determinants	LTP – Lipid transfer proteins
CD – Cluster of Differentiation	M cell – Célula M
CD4Th1 – Células T subpopulação helper 1	nsLTPs – non specific lipid transfer proteins
CD4Th2 – Células T subpopulação helper 2	OAS – Síndrome de alergia oral
CD8 – Células T subpopulação citotóxica	OIT – Imunoterapia oral
Con A – Concanavalina	PFAS – Pollen food allergy syndrome
CSDA – Diacetato de Carboxifluoresceína	PHA – Fitohemaglutinina
DBPC – Duplamente cego controlado com placebo	PPO – Prova de provocação oral
DBPCFC – Provocação oral duplamente cega controlado com placebo	PR – Pathogenesis related
DCs – Dendritic Cells	PT – Patch Teste
DRGE – Doença de refluxo gastro esofágico	PWM – Pokeweed
DRGE – Doença de refluxo gastro esofágico	RAST – Radioallergosorbent Test
ECO – Enterocolite eosinofílica	SCIT – Subcutaneous immunotherapy
EGE – Eosinophilic Gastroenteritis	SCORAD – Scoring atopic dermatitis
EGID – Eosinophilic Gastrointestinal Disorders	sIgE – IgE específica
EoE – Eosinophilic Esophagitis	sIgG4 – IgG4 específica
FAHF-2 – Food Allergy Herbal Formula 2	SLIT – Imunoterapia sublingual
FAST – <i>Food Allergy Specific Immunotherapy</i>	SPT – Skin Prick Test
FLG – Filagrina	SPT – Teste cutâneo por picada
ICU – Unidade de Cuidados Intensivos (Intensive Care Unit)	SSP – Seed storage proteins
IFNγ – interferão gama	TAB – Teste de ativação dos basófilos
Ig – Imunoglobulina	TGF-β –Transforming growth factor- β
	TLR – Toll like receptors
	Treg – células T reguladoras
	TTL – Teste de transformação linfoblástica

SUMÁRIO

RESUMO	7
INTRODUÇÃO	11
CAPÍTULO I - EPIDEMIOLOGIA E FATORES DE RISCO	13
HISTÓRIA NATURAL DA ALERGIA A ALIMENTOS.....	20
LEITE DE VACA.....	20
AMENDOIM E NOZ.....	21
OVO DE GALINHA.....	23
CARNES.....	24
PEIXE E MARISCO.....	25
TRIGO.....	25
DOENÇAS ASSOCIADAS À ALERGIA ALIMENTAR.....	25
ANAFILAXIA.....	25
ASMA.....	26
DERMATITE ATÓPICA.....	27
ESOFAGITE EOSINOFÍLICA.....	27
CAPÍTULO II - ETIOPATOGENIA E CLÍNICA	31
ETIOPATOGENIA.....	33
MECANISMOS IMUNOLÓGICOS.....	34
ALERGÉNIOS ALIMENTARES.....	40
CLÍNICA.....	43
MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS.....	43
DIGESTIVAS.....	43
MUCO-CUTÂNEAS.....	47
RESPIRATÓRIAS.....	49
SISTÉMICAS.....	50
FATORES COADJUVANTES.....	52

CAPÍTULO III - DIAGNÓSTICO	57
TESTES CUTÂNEOS	59
TESTES CUTÂNEOS POR PICADA.....	59
TESTES CUTÂNEOS DE CONTACTO	63
PROVAS DE PROVOCAÇÃO ALIMENTAR E DIETAS DE EVICÇÃO	65
IMUNOGLOBULINA-E ESPECÍFICA	67
ATIVACÃO DOS BASÓFILOS POR ESTIMULAÇÃO COM ALERGÉNIOS	73
IMMUNOBLOTTING	75
TESTE DE TRANSFORMAÇÃO LINFOBLÁSTICA.....	76
IMUNOGLOBULINA G4 ESPECÍFICA.....	77
BIÓPSIAS DIGESTIVAS	77
CAPÍTULO IV - TERAPÊUTICAS E QUALIDADE DE VIDA	79
TERAPÊUTICAS ATUAIS	81
TRATAMENTO DO EPISÓDIO AGUDO E PREVENÇÃO.....	81
IMUNOTERAPIA ESPECÍFICA COM ALIMENTOS	83
Subcutânea.....	84
Sub-lingual	85
Oral/ indução de tolerância oral a alimentos.....	89
Dietas com alimentos extensamente aquecidos	92
Epicutânea	93
IMUNOTERAPIA COM PÓLENES NAS SÍNDROMES DE ALERGIA ORAL	93
TERAPÊUTICA ANTI-IMUNOGLOBULINA E	94
FORMULAÇÃO TERAPÊUTICA À BASE DE PLANTAS CHINESAS.....	96
TERAPÊUTICA NAS FORMAS MISTAS E NÃO IMUNOGLOBULINA E MEDIADAS.....	97
PERSPETIVAS FUTURAS	98
IMUNOTERAPIA COM ALERGÉNIOS RECOMBINANTES DE ALIMENTOS	98
CONCLUSÕES.....	98
QUALIDADE DE VIDA.....	99
CASOS CLÍNICOS	105

RESUMO

Existe um desconhecimento generalizado e consentido sobre a verdadeira prevalência, etiologia, patogenia e abordagem terapêutica na alergia alimentar. É premente informar que afeta indivíduos de todos os grupos etários colocando-os frequentemente em risco de vida. Esta é a primeira obra elaborada em português que aborda esta temática.

O desconhecimento dos alimentos alergisantes e a exposição acidental, representam a principal causa de casos de anafilaxia por alergia alimentar com recurso a serviços de emergência médica. As crianças podem estar em situações de risco acrescido pela incapacidade de selecionarem a sua própria alimentação.

No presente trabalho, dividido em quatro áreas fundamentais, procedemos no primeiro capítulo a uma análise crítica dos dados epidemiológicos disponíveis e fatores de risco, no segundo capítulo abordamos aspetos relativos à fisiopatologia e manifestações clínicas, no terceiro capítulo descrevemos a aplicabilidade racional dos métodos de diagnóstico, tendo em conta a sua fiabilidade e utilidade, para finalmente, no quarto capítulo discutirmos as opções terapêuticas, as suas limitações e a interferência desta patologia na qualidade de vida do doente. Terminamos com histórias clínicas de doentes que observámos, e que podem clarificar as mensagens chave que quisemos transmitir. Realça-se também, a imprevisibilidade da evolução clínica e da importância que a consolidação destes conhecimentos tem na abordagem desta doença.

Os estudos epidemiológicos na alergia alimentar referem valores de prevalência dispare o que está na dependência da diversidade da população onde são realizados os estudos, dos grupos etários analisados e metodologia utilizada. Só na metodologia para o estabelecimento de alergia alimentar, podem usar-se questionários, testes cutâneos de alergia, doseamento de IgE específica, provas de provocação alimentar, revisão de registos clínicos, registos de codificação de doenças (International Classification of Diseases – ICD) ou, mesmo a associação dos diferentes métodos.

Estudos de meta-análise revelam uma prevalência global para a alergia alimentar autorreportada para o leite de vaca, ovo de galinha, amendoim, peixe e marisco de cerca de 13% nos adultos e de 12% nas crianças. A prevalência é de cerca de 3% para todas as idades quando avaliada por sintomas, testes cutâneos e provas de provocação alimentar.

A prevalência de sensibilização a pelo menos um alimento, através da determinação de IgE específica em adultos varia entre 8 e 25%. A prevalência de sensibilização para avelã, amendoim, pêssego, maçã, aipo, kiwi e camarão é semelhante com valores que podem variar entre 1 e 15%.

Nas crianças menores de 3 anos de idade, as reações mediadas por IgE ocorrem em 6 a 8% dos casos. Neste grupo etário a maioria dos casos de alergia é causada por leite de vaca, ovo, amendoim e frutos de casca rígida, trigo, peixe e marisco.

Na alergia alimentar é importante compreender que a clínica enquadrada no grupo etário do doente, fornece indicações preciosas sobre o mecanismo etiopatogénico, apontando para a doença alérgica

mediada por IgE, não mediada por IgE ou mista. Em lactentes, o leite é o alergénio alimentar mais provável. Em crianças mais velhas, especialmente no caso de terem manifestações de eczema, o ovo e farinhas, são os mais implicados. Crianças em fase de diversificação alimentar, assim como adultos, podem desencadear reações ao peixe e marisco bem como a legumes, frutos frescos e frutos de casca rígida. De um modo geral os alimentos responsáveis pela resposta alérgica são constituídos por frações proteicas capazes de promoverem a produção de IgE, a desgranulação de basófilos e mastócitos e a ocorrência de sintomas.

A clínica da alergia alimentar é sistémica, envolvendo simultaneamente ou de forma gradual a pele, o aparelho digestivo e o respiratório. O eczema atópico, urticária, angioedema, dor abdominal, alterações do trânsito gastrointestinal, dispneia sibilante e anafilaxia constituem manifestações características desta patologia. Nas crianças pode também surgir um atraso no desenvolvimento estatoponderal.

No diagnóstico da alergia alimentar, vários tipos de exames podem ser realizados em conformidade com o mecanismo fisiopatológico e o tipo de alimento suspeito. São descritos de uma forma crítica, os testes cutâneos (por picada e contacto), análises de sangue (determinação da IgE específica e teste de ativação de basófilos), biópsias gastrointestinais, bem como testes de provocação alimentar e dietas de evicção. A prova de provação oral é o gold standard do diagnóstico de alergia alimentar, mas o doente corre riscos elevados. Os valores de IgE específica e do diâmetro da pápula nos testes cutâneos de alergia, por exemplo para o ovo, o leite de vaca e o amendoim, podem dar orientações diagnósticas precisas, evitando a realização de provas de provocação oral. A determinação de IgE específica a componentes alergénicos fornece informação sobre reatividade cruzada e prognóstico. Os testes de ativação celular têm particular interesse no estudo das formas de alergia não mediadas por IgE.

O tratamento da alergia alimentar continua a ser sempre o tratamento do episódio agudo e a prevenção da ocorrência de novos episódios. O doente tem de ser ensinado a atuar de forma imediata na reação adversa particularmente nas formas graves e educado no sentido de prevenir novas reações. Há necessidade de instituir tratamentos que protejam de forma eficaz os doentes em caso de exposições acidentais e/ou acelerem a aquisição de tolerância alimentar.

Diversos estudos demonstraram que a imunoterapia específica com alimentos nas formas subcutânea, sublingual e oral constituiu uma opção terapêutica promissora com capacidade de alterar o curso natural da doença. A maioria dos tratamentos foi realizada com extratos de alimentos. Apesar do equilíbrio entre eficácia e segurança ainda ser variável e as reações sistémicas serem demasiado frequentes, a via sublingual constitui a forma que, demonstrando eficácia, é melhor tolerada. A indução de aquisição de tolerância ao alimento ou, a eventual aceleração dessa aquisição, no caso das crianças pequenas, protege o doente de reações nomeadamente a exposições acidentais. A observância crítica de indicadores clínicos e laboratoriais da doença reduz o risco desta intervenção terapêutica que, por ser elevado, só pode ser efetuada em unidades de saúde muito diferenciadas. De um modo geral os adolescentes, particularmente os que apresentam níveis de IgE específica muito elevados têm um risco maior, sendo mais difícil a indução de tolerância. Nalguns casos a indução de tolerância foi conseguida

com o recurso a tratamento adjuvante prévio e, durante as fases iniciais de indução, com anticorpo monoclonal anti-IgE. Utilizando como modelos as alergias graves e persistentes a frutos e a peixes, está em investigação a produção de vacinas utilizando versões hipoalergénicas da LTP do pêssego – Pru p 3- e da parvalbumina de carpa -Cyp c 1- mediante tecnologia recombinante de ADN. Após uma fase pré-clínica de desenvolvimento destas vacinas serão realizados ensaios clínicos de fase I e II em doentes alérgicos que se projectam estar concluídos em 2015.

A alergia alimentar é uma doença com um considerável impacto psicológico e socioeconómico. Foi demonstrado, em todos os grupos etários, que a qualidade de vida está mais afetada quando há história de anafilaxia, alergias alimentares múltiplas e alergias graves a alimentos comuns na dieta.

Quadro 2.1 - Doenças alérgicas alimentares e processos imunopatológicos

Imunopatologia	Doença	Causas	Comentários
Mediada por IgE	Urticária Aguda e Angioedema	Alergénios alimentares (major)	Alimentos muito envolvidos na urticária aguda
	Urticária Crónica	Alergénios alimentares, condimentos, outros. Multifatorial	Alimentos ricos em histamina ou indutores da sua libertação
	Urticária de contacto	Alimentos frescos	Contacto cutâneo direto
	Anafilaxia	Alergénios alimentares tais como leite, marisco, frutos de casca rígida	Absorção sistémica rápida com colapso cardiovascular
	Anafilaxia associada a alimentos e exercício	Alergénios alimentares tais como cereais ou marisco	Reação sistémica se ingestão com exercício físico
	Síndrome oral alérgico	Frutos e vegetais frescos	Edema comum-mente localizado à cavidade oral
	Hipersensibilidade gastrointestinal imediata	Alergénios alimentares	Gastroenterite aguda
Mediada por IgE e por células	Eczema atópico	Alergénios alimentares e inalantes. Multifatorial	Lesões típicas desencadeadas ou agravadas com alimentos
	Esofagite eosinofílica	Alergénios alimentares e inalantes. Multifatorial	Disfunção variável com a idade
	Gastroenterite eosinofílica	Alergénios alimentares Multifatorial	Disfunção e inflamação variável com a localização
Mediada por células	Enterocolite induzida por proteínas alimentares	Alergénios alimentares: leite, soja, cereais	Disfunção com interferência no crescimento
	Proctite induzida por proteínas alimentares	Alergénios alimentares tais como leite e ovo	Mesmo em aleitamento materno
	Dermatite de contacto alérgica	Ocupacionais. Frutos, vegetais, peixe	Pode ser sistémica (raramente)

O tubo digestivo apresenta uma superfície com uma extensa área de trocas com o exterior, estando a sua permeabilidade fortemente aumentada em situações de alergia alimentar. Em condições fisiológicas os antigénios alimentares estimulam o sistema imunitário local para a produção de IgA específica induzindo tolerância imunológica. Qualquer distúrbio nesta linha de defesa, facilita a passagem de antigénios alimentares promovendo a produção de IgE. Esta é uma especificidade da alergia alimentar menos partilhada por outras doenças alérgicas. É por isso compreensível que infeções víricas e bacterianas, a toma de anti-inflamatórios não esteroides (AINES) como o ácido acetilsalicílico (AAS), patologia do enterócito e o défice de IgA possam ser facilitadoras da aquisição de alergia alimentar.

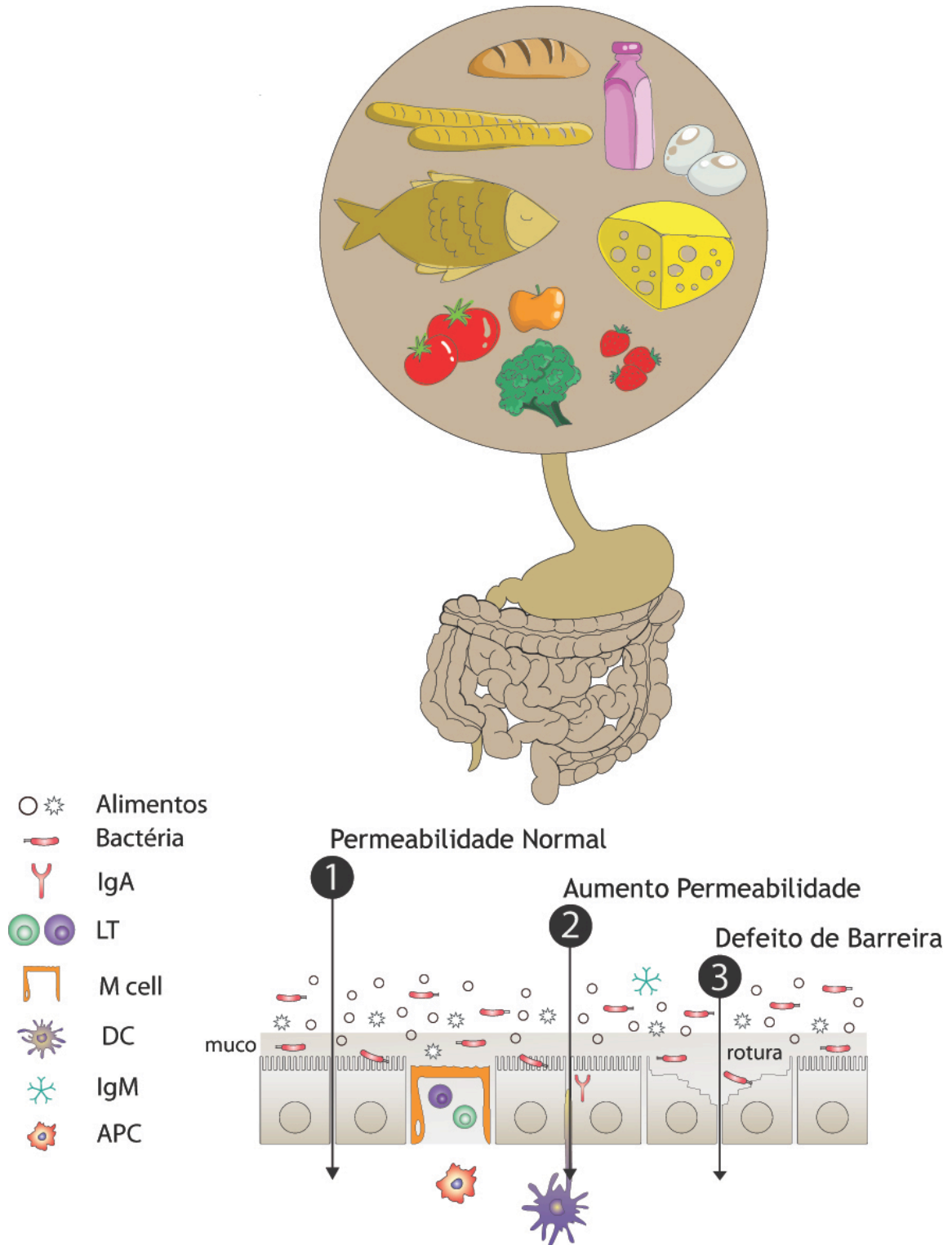


Figura 2.1 – Mecanismos fisiopatológicos da alergia alimentar

ALERGÉNIOS ALIMENTARES

Até recentemente, o estudo de alergia mediada por IgE baseou-se no conhecimento de extratos de alergénios naturais provenientes de diversas fontes, suscetíveis de serem enquadrados em classificações taxonómicas adequadas. Como fontes alergénicas mais relevantes podem citar-se **proteínas de origem animal**, particularmente do leite de vaca, de ovos, marisco, peixe e **proteínas de origem vegetal** como farinhas, frutos de casca rígida, frutos frescos e leguminosas. Esta extensa lista de alimentos afeta preferencialmente grupos etários diferentes e traduz-se por manifestações clínicas com alguma especificidade. Não obstante este facto, e conforme será discutido a propósito de cada manifestação clínica, existe uma grande sobreposição quer da patogenia quer da sintomatologia inerente a cada grupo alimentar citado. A maioria dos alergénios alimentares são proteínas, principalmente glicoproteínas, com pesos moleculares entre 10 e 70 KDa. Alergénios com pesos moleculares mais elevados tendem a ser fragmentados por digestão permitindo desse modo, o aceso de alergénios inicialmente escondidos. O progresso observado no estudo de alergénios recombinantes constituiu uma ferramenta importante permitindo uma abordagem diferente no estudo da doença alérgica. A identificação e caracterização de diversos componentes alergénicos facilitaram a promoção de especificidades diagnósticas e terapêuticas mais elevadas, fornecendo indicações importantes sobre reatividade cruzada e prognóstico. Com base nesse conhecimento procedeu-se ao agrupamento de alergénios que possuíam características comuns. Em relação aos alergénios alimentares podemos considerar os seguintes grupos principais: proteínas de transporte de lípidos (*non specific lipid transfer proteins* - nsLTPs), proteínas homólogas da Bet v 1, profilinas, proteínas de armazenamento das sementes (*seed storage proteins* - SSP), tropomiosinas, proteínas ligantes de Ca⁺ como as parvalbuminas e albuminas do soro e os determinantes reativos carboidratados (*Cross-reactive Carbohydrate Determinants* - CCDs) (Quadro 2.2).

As **LTP** (*Lipid transfer proteins*), pertencem à classe das proteínas de defesa (*pathogenesis related* - PR) e são expressas constitucionalmente em certas estruturas vegetais como pólenes e frutos expostos a maior adversidade ambiental. Muitas proteínas PR resistem a um pH baixo e à ação de proteases, o que favorece a sua ação como alergénios alimentares. As LTP localizam-se preferencialmente na pele dos frutos e estão envolvidos na alergia alimentar a frutos sem polinose associada. Neste contexto estão descritas reações anafiláticas provocadas, por exemplo, pelo contacto cutâneo com pêssego intacto, um fruto da família das rosáceas. A alergia a rosáceas na região mediterrânica está frequentemente associada a sensibilização às LTPs podendo ocorrer reação concomitante a frutos de casca rígida.

As **proteínas análogas da Bet v1** (PR-10) apresentam instabilidade ao calor ou à digestão podendo ser inofensivas em alimentos cozinhados. São reconhecidas homologias entre alergénios de bétula e da família *Rosaceae* (como maçã, pêra, pêssego e alguns frutos de casca rígida), família *Apiaceae* (como cereais e cenoura) e família *Fabaceae* (como soja, feijão e amendoim).

As **profilinas como a Bet v 2** são proteínas com uma estrutura tridimensional altamente conservada favorecendo a ocorrência de fenómenos de reatividade cruzada. As profilinas são quase sempre sensi-

veis à desnaturação pelo calor e à digestão gástrica, embora estejam descritas exceções observando-se alguns casos de reações graves.

As **proteínas de armazenamento das sementes** incluem as globulinas 7S e 11S e albuminas 2S entre outras. Estão presentes na maioria das sementes alergénicas como mostarda, noz, sésamo, caju, pistáchio e amendoim. São estáveis ao calor e à digestão, provocando reações graves mesmo com alimentos cozinhados.

As **tropomiosinas** são proteínas com larga distribuição na espécie animal. Provocam reatividade cruzada entre alergénios inalantes como ácaros e barata, e alergénios alimentares como crustáceos, moluscos e o parasita do peixe - *anisakis*. A tropomiosina conserva alergenicidade após extensa cozedura e digestão.

Em muitos frutos e vegetais com um alto teor em água, como a banana, papaia, cereja e consequentemente com grande suscetibilidade a infeções fúngicas, os alergénios predominantes são quitinases, proteases e proteínas antifúngicas. As tiol-proteases, papaína, bromelaína e actinidina são enzimas proteolíticas, presentes respetivamente na papaia, ananás e kiwi, frutos de famílias taxonómicas distintas.

Os inibidores de α -amilase/tripsina, encontram-se em concentrações elevadas nas sementes e tubérculos, e estão presentes nas farinhas de diversos cereais, podendo provocar alergias respiratórias e alimentares.

Os alergénios das sementes, frutos de casca rígida e cereais pertencem fundamentalmente às categorias das proteínas de armazenamento e a inibidores enzimáticos.

Os **determinantes reativos carboidratados** estão envolvidos em fenómenos de reatividade cruzada mas raramente provocam manifestações clínicas graves.

As **parvalbuminas e albuminas do soro** constituem as principais fontes alergénicas de origem animal. A parvalbumina é um alergénio *major* no peixe e um marcador de reatividade cruzada entre espécies de diferentes peixes e de anfíbios. É estável ao calor pelo que pode ser responsável por reações mesmo a alimentos cozinhados. As albuminas do soro, estão presentes em diferentes tecidos animais como sangue, leite, carne ou ovo. Estão descritas reações cruzadas entre albuminas de espécies animais diferentes, como as do gato e do cão ou do gato e do porco. As primeiras proteínas estranhas que são introduzidas na dieta dos lactentes são geralmente as do leite de vaca e esta alergia afeta 3 a 6% das crianças durante a primeira infância. As **caseínas** constituem cerca de 80% do conteúdo total proteico, constituindo as proteínas do soro como a **β lactoglobulina**, **α lactoalbumina**, a **albumina**, a imunoglobulina e as outras proteínas séricas as restantes 20%. No leite humano as proteínas séricas são maioritárias.

No ovo existem alergénios da clara e da gema. A proteína mais prevalente na clara é a **ovalbumina** que é termolábil, ao contrário da **ovomucóide** que é uma proteína termoestável, altamente específica de espécie, sendo a sua sensibilização relacionada com formas mais graves e persistentes de doença. A **α -livetina** (albumina sérica da galinha) é a proteína alergénica principal da gema de ovo.

Quadro 2.2 - Principais grupos de alergénios alimentares

Alergénios	Fonte	Gravidade da Reação
nsLTP	Vegetal	Grave
PR-10 (Bet v1analogas)	Vegetal	Moderada a grave
Profilinas (Bet v2 análogas)	Vegetal	Moderada a graves
SSP	Vegetal	Grave
Tropomiosinas	Animal	Grave
Parvalbuminas	Animal	Grave
Albuminas do soro	Animal	Moderada a graves
CCDs	Vegetal e Animal	Ligeira a moderada

Estudos recentes sugerem que 70-80% das crianças alérgicas ao ovo podem tolerá-lo se cozido uma vez que reagem apenas a proteínas na sua forma crua. Esta realidade pode também ser válida para o leite. Estas diferenças na tolerância podem ser atribuídas ao papel conformacional dos epitopos, que são muito mais suscetíveis de ser desnaturados pelo calor do que os epitopos lineares [1, 7, 8, 9].

CLÍNICA

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

DIGESTIVAS

No decurso de uma reação alérgica os doentes podem desencadear **dores abdominais** isoladas ou associadas a **alterações do paladar, sialorreia, náuseas, vômitos e alterações do trânsito intestinal**, surgindo cada manifestação isoladamente ou nesta sequência. A clínica de hipersensibilidade alimentar surge habitualmente duas horas após o consumo do alimento que causa a alergia. A ocorrência destas manifestações pode contudo ser mais precoce ou seja na hora que sucede a ingestão do alimento problema ou pelo contrário ocorrer mais tardiamente, algumas horas após a sua ingestão.

Esta clínica quando isolada é frequentemente interpretada como uma situação de intoxicação alimentar. A ausência de outros casos perante um contexto ambiental semelhante contribui para diferenciar as duas situações clínicas. Aliás, os sintomas gastrointestinais de alergia alimentar são também frequentemente confundidos com os sintomas de diferentes tipos de intolerância alimentar. Em crianças a alergia alimentar pode ser interpretada como recusa alimentar porque, alguns sintomas como sensação de queimadura, sabor metálico, dificuldade a engolir, dor abdominal, náusea e prurido na orofaringe podem não ser corretamente relatados neste grupo etário. A criança muitas vezes diz simplesmente “que não gosta”, “que pica” ou “que sabe mal”.

A dor abdominal é caracteristicamente tipo cólica, localizada à região epigástrica, podendo ter localização mais difusa e envolver todos os quadrantes abdominais. Pode ocorrer distensão abdominal com paresia intestinal bem como um aumento dos gases intestinais. Os vômitos são alimentares ou aquosos. As dejeções são tipicamente aquosas, mucosas ou até com sangue.

Os doentes podem ainda apresentar **colite e proctatite** crónicas e conseqüentemente ter sintomas incomodativos ou pelo contrário estas lesões passarem praticamente despercebidas. A obstipação pode surgir como uma complicação nestes doentes.

Doentes que sofrem de alergia a pólenes ou seja polinose, podem exibir reações adversas após a ingestão de uma grande variedade de alimentos vegetais. Como estas manifestações clínicas são, geralmente, restritas à cavidade oral e são consideradas reações alimentares mediadas por IgE de gravidade ligeira têm sido reconhecidas como **síndrome oral alérgico** (*oral allergy syndrome* - OAS). De facto entende-se por OAS uma manifestação de alergia alimentar que ocorre após contacto de determinados alimentos com a mucosa oral e traduz a associação entre alergia a pólen e reações de hipersensibilidade concomitantes para certos tipos de frutas, verduras e especiarias.

O contacto do alimento com a mucosa da boca, ocasiona **prurido orofaríngeo, pápulas e vesículas na mucosa, edema dos lábios, do palato e da faringe e rouquidão**. O **edema da glote** não

é frequente e os alimentos habitualmente envolvidos são o melão, melancia, banana, maçã, pêssego, cereja, batata, cenoura, ameixa, amêndoa, avelã e aipo. É causada por reatividade cruzada de anticorpos IgE a proteínas de pólen e de alimentos frescos. Estas proteínas apresentam labilidade ao calor permitindo a ingestão dos alimentos se cozinhados.

Alguns doentes apresentam este tipo de reações sem terem polinose e existem situações em que os sintomas não estão exclusivamente limitados à cavidade oral, podendo aparecer reações sistémicas graves, como edema da laringe, asma brônquica, urticária, ou anafilaxia. Por isso a denominação OAS é considerada, por alguns autores, inapropriada. O OAS pode definir-se como um complexo de sintomas induzidos pela exposição da mucosa oral e da faringe aos alérgenos alimentares, incluindo sintomas cuja gravidade evolui em crescendo. Assim a designação de **Pollen food allergy syndrome** (PFAS), parece ser menos ambígua para descrever essa situação clínica. Até agora, várias síndromes clínicas têm sido descritas, tal como bétula-fruta/vegetais, gramíneas-rosáceas, artemísia-aipo-especiarias, Chenopodio-frutos, Ambrosia--fruta/vegetais e a síndrome látex-fruta/vegetais, com um mecanismo subjacente enquadrável num PFAS (Quadro 2.3).

Quadro 2.3 - *Pollen food allergy syndrome* - PFAS

Aeroalergénio	Frutos frescos/ secos / vegetais
Bétula	Amêndoa, maçã, damasco, cenoura, aipo, coco, erva-doce, castanha do Brasil, cereja, avelã, kiwi, pêssego, amendoim, pêra, ameixa, batata, tomate, nabo, noz
Gramíneas	Cereja, kiwi, laranja, melão, pêssego, batata, tomate, melancia, lichia, milho, paprica
Artemísia	Cenoura, aipo, pêssego, anis, mostarda
Chenopodio	Banana, melão, pêssego
Ambrósia	Melão, banana, aipo
Látex	Banana, kiwi, abacate, castanha, noz, manga, figo, papaia, tomate

O termo **alergia alimentar de classe 2** também foi utilizado para descrever a relação entre a sensibilidade a certos alimentos e aeroalergénios. Em contraste, com os produtos alimentares incluídos na alergia de classe 1 que afetam principalmente crianças, os alimentos típicos das alergias de classe 2 atingem principalmente adultos em consequência da sensibilização a aeroalergénios. Alérgenos desencadeantes de **alergia alimentar da classe 1** (também chamados alérgenos alimentares completos) partilham características especiais, como resistência à digestão gástrica. Em geral, os alérgenos alimentares de classe 2 parecem ser mais sensíveis ao calor e a enzimas digestivas e, portanto, provocar reações alérgicas em doentes já sensibilizados. Assim, eles são frequentemente chamados alérgenos alimentares incompletos. De acordo com a sua estabilidade durante o processo digestivo, podem causar

sintomas que vão desde leves reações orais até choque anafilático, que não é raro dentro da síndrome artemisia-aipo-especiarias. Portanto, o termo PFAS reporta-se à alergia alimentar da classe 2 [8, 10]. A **alergia alimentar de classe 3**, será descrita mais à frente e refere-se a situações em que existem fatores coadjuvantes envolvidos na reação alérgica.

A **esofagite eosinofílica** (EoE) é uma doença crónica do esófago caracterizada por infiltração de eosinófilos da mucosa esofágica, que constitui a sua marca diagnóstica. Esta alergia alimentar, que do ponto de vista imunopatológico é enquadrável numa forma mista (mediada por IgE e por células) cursa tipicamente com manifestações digestivas dominantes.

Os doentes com EoE apresentam-se com uma grande variedade de sintomas incluindo dor abdominal ou retrosternal, vômitos, sintomas de refluxo gastroesofágico, disfagia para alimentos sólidos e ainda défice de crescimento se forem crianças. Esses sintomas variam com a idade e enquanto nos lactentes e crianças mais jovens são mais frequentes a recusa alimentar, dor abdominal e vômitos, os adolescentes e adultos muitas vezes apresentam disfagia e impactação alimentar. A EoE pode ter uma componente alérgica por resposta a diferentes alergénios alimentares e, possivelmente, também a aeroalergénios (Quadro 2.4) [11, 12, 13].

A título de exemplo descreve-se:

- caso clínico de doente de 30 anos com queixas inespecíficas e não valorizadas de esofagite, em que o episódio clínico que motivou o diagnóstico, ocorreu por regurgitação violenta de um comprimido, em consequência da impactação de alimentos. Nessa altura a doente teve que realizar uma endoscopia digestiva alta de urgência.

Indivíduos com EoE, que cumpriram dietas de eliminação alimentar quer de forma empírica quer baseadas em testes positivos para alergénios alimentares, obtiveram remissão da doença. Estas observações embora não sejam válidas para todos os doentes apontam para uma ligação entre exposição a alergénios alimentares e a ocorrência de doença [13].

Quadro 2.4 - Clínica da esofagite eosinofílica relacionada com a idade

Idade	Manifestações clínicas relacionadas com EoE
Lactentes	Recusa alimentar, irritabilidade, vômito, atraso no crescimento
Crianças	Dor abdominal, vômito, anorexia, sintomas de doença de refluxo gastro esofágico (DRGE), disfagia, atraso no crescimento
Adolescentes	Náusea, disfagia, impactação alimentar esofágica, sintomas de DRGE
Adultos	Disfagia, impactação alimentar esofágica

Quadro adaptado de: Chehade M, Aceves SS. Food allergy and eosinophilic esophagitis. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 2010;10:231–37.

Foi autorizada a cumprir dieta menos restritiva que podia incluir peixe. Foi aconselhada dieta de evicção a crustáceos e moluscos e recomendado que fosse prestada atenção a alérgenos ocultos suscetíveis de ingestão acidental. De notar que a reação ao prato de bacalhau resultou da ingestão de molho preparado com água de cozer marisco. Manteve indicação de evicção do contacto cutâneo-mucoso com mariscos e seus vapores de cozedura. É obrigatória a prescrição e ensino de utilização do Kit de auto-administração de adrenalina e insistir para o transporte obrigatório deste Kit em todas as atividades da doente.

- **Dieta demasiado restritiva em contexto de síndrome de reatividade cruzada ácaros-marisco, sendo a tropomiosina o alérgeno responsável.**

CASO CLÍNICO 4

Doente do sexo masculino, de 50 anos de idade que refere nos últimos 5 anos episódios recorrentes de prurido cutâneo, urticária generalizada e angioedema da face, após a ingestão de pão de diferentes cereais, habitualmente durante a marcha. Iniciou medicação regular com anti-histamínico H1 com estabilidade das queixas. O último episódio que surgiu durante exercício, após a ingestão de pão de trigo, teve maior gravidade com manifestações mucocutâneas, dispneia e síncope.

O estudo realizado para esclarecimento diagnóstico revelou:

Testes cutâneos de alergia por *prick* negativos para extratos comerciais de farinhas.

Testes cutâneos de alergia *prick-prick* alimentos

Trigo	8 mm
Centeio	10 mm
Milho	4 mm
Mistura de cereais	9 mm

A IgE específica ao trigo classe 2 (0,90 KU/l), centeio classe 3KU/l (4,20) e anti- ω -5-gliadina classe 3KU/l (9,70)

Deixa de ingerir pão; mantém marcha após o jantar. Ausência de sintomas quando realiza exercício após ingestão de outros alimentos

- **Anafilaxia ao trigo induzida pelo exercício. Testes com extratos comerciais pouco informativos. Alergénio implicado: IgE anti- ω -5-gliadina (rTri a 19).**

CASO CLÍNICO 5

Doente do sexo feminino, 45 anos de idade com rinoconjuntivite desde os 20 anos, após o contacto com luvas de látex e síndrome oral alérgico, após a ingestão de banana, kiwi e manga desde os 30 de idade. A doente tinha também uma história de oito cirurgias desde os 24 anos. Desencadeou um episódio anafilático sistémico 5 minutos após a ingestão de mandioca.

O estudo realizado para esclarecimento diagnóstico revelou:

Testes cutâneos de alergia-*prick*

Látex	18 mm
Mandioca	4 mm
Castanha	3 mm
kiwi	3 mm
Banana	6 mm

A IgE específica no soro foi positiva para o látex classe 3 (4,98 kU/L), kiwi classe1 (0,4 kU/L), banana classe 2 (0,9 KU/L), Hev b-5 - 0.5 ISU; Hev b 6- 3.7 ISU

Para estudar a presença de reação cruzada de IgE no soro da doente foi realizado um estudo de inibição por *immunoblotting* em SDS-PAGE utilizando mandioca em fase sólida e extracto de banana e de látex como inibidores. Os extratos de banana e látex usados como inibidores provocaram a inibição total da ligação de IgE à proteína 31kDa da mandioca. Quando o extracto de banana foi utilizado na fase sólida e o de látex como inibidor obteve-se a inibição total da ligação da IgE do doente ao extrato de banana.

- **Observou-se um síndrome de reacção cruzada entre mandioca e banana-látex, tendo o látex sido provavelmente o sensibilizante primário.**

CASO CLÍNICO 6

Doente do sexo masculino com história de asma com início no primeiro ano de vida e rinite na idade escolar. Assintomático e sem medicação desde os 15 anos. Aos 17 anos episódio de disfagia súbita com necessidade de endoscopia digestiva alta para resolução de impactação alimentar.

O estudo realizado para esclarecimento diagnóstico revelou:

No estudo endoscópico o esófago apresentava esboço de estrias ao exame macroscópico. O estudo histológico das biopsias realizadas no esófago proximal e distal revelou infiltrado eosinofílico com contagens superiores a 15 eosinófilos em campo de grande ampliação.

Testes cutâneos de alergia-*prick* aeroalergénios

<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> (Dp)	9 mm
<i>Dermatophagoides farinae</i> (Df)	5 mm
<i>Alternaria alternata</i>	9 mm

Os testes cutâneos de alergia-*prick* a uma bateria extensa de alergénios alimentares foram negativos IgE específica a aeroalergénios – Dp classe 6 (>100 KU/L), Df classe 5 (77,1 KU/L), *Alternaria alternata* classe 4 (30,4 KU/L).

IgE -1100 UI/ml

Resolução clínica com a toma de fluticasona deglutida e inibidor da bomba de prótons. Recomendadas medidas de controlo ambiental com redução da humidade favorecedora da proliferação de ácaros e fungos.

- **Síndrome de esofagite eosinofílica, com imunopatologia de mediação celular e humoral, em adulto jovem com antecedentes de atopia e sensibilização a aeroalergénios.**

AGRADECIMENTO

Agradecemos à Leonor Salguinho a colaboração prestada a todo o trabalho de secretariado inerente à concretização desta obra.