

Anafilaxia após ingestão de mandioca em pacientes com alergia ao látex: relato de 2 casos

Anaphylaxis after ingestion of manioc in patients with allergy to latex: report of 2 cases

Clóvis Eduardo Santos Galvão^{1,2}, Leo Kei Iwai^{1,2}, Maria Elisa Bertocco Andrade³, Ariana Campos Yang^{1,2}, Jorge Kalil^{1,2}, Fabio F. Morato Castro^{1,2}

Resumo

Objetivo: Primeira descrição em nosso meio de reação anafilática, com urticária e broncoespasmo após a ingestão de mandioca (*Manihot utilissima*) em pacientes com alergia ao látex, sugerindo a presença de uma reatividade cruzada entre estes dois alérgenos.

Métodos: A alergia ao látex foi confirmada através da pesquisa de IgE específica *in vivo* (testes de puntura) e *in vitro* (ImmunoCAP, PHADIA, Brasil). Testes cutâneos para aeroalérgenos comuns, mandioca e outros alimentos também foram realizados. A alergia a mandioca foi avaliada pela determinação de IgE específica *in vivo* e confirmada através de testes de provocação oral com a mandioca. Ensaios de inibição do ImmunoCAP foram realizados com extrato de mandioca e de látex para avaliar a reatividade cruzada.

Resultados: Os testes cutâneos para aeroalérgenos comuns foram negativos. Os testes cutâneos de puntura com extratos comerciais de látex foram positivo em ambos os pacientes. *Prick-to-prick* com mandioca crua e cozida também foram positivos. Ambos tiveram testes cutâneos positivos para mamão fresco e um deles para abacaxi. Os testes foram negativos para a banana, kiwi e castanha. Ambos tinham níveis séricos elevados de IgE específica ao látex. Ambos os pacientes tiveram reação com a provocação aberta com a mandioca. Ensaios de inibição do ImmunoCAP revelaram reatividade cruzada entre o látex e mandioca.

Conclusão: Esse é o primeiro relato de reação cruzada entre estes dois alérgenos no Brasil. Os resultados reforçam que a mandioca deve ser definitivamente adicionada à crescente lista de alimentos que apresentam reação cruzada com o látex da borracha.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2010; 33(2):69-72: Látex, mandioca (*Manihot utilissima*), alergia alimentar, reação cruzada.

Abstract

Objective: To report the first cases in our country of patients with latex allergy who developed anaphylaxis with urticaria and bronchospasm after eating manioc, suggesting the presence of cross-reactivity between these allergens.

Methods: Latex allergy was confirmed by assessing specific IgE through *in vivo* (prick tests) and *in vitro* (ImmunoCAP) tests. Skin tests to aeroallergens, manioc and other foods were also conducted. Allergy to manioc was confirmed with oral challenge tests. ImmunoCAP inhibition assays were performed with extract of manioc and latex to assess cross reactivity.

Results: Skin tests to aeroallergens were negative. The skin prick tests with commercial latex extracts were positive in both patients. Prick-to-prick with raw and cooked manioc was also positive. Both patients had positive skin tests for fresh papaya and one of them for pineapple. Tests were negative for banana, kiwi and chestnut. Both had high serum specific IgE to latex. Both patients had a reaction with the open challenge test with manioc. ImmunoCAP inhibition assays revealed cross-reactivity between latex and manioc.

Conclusion: Although previous reports have already suggested cross-reactivity between latex and manioc, this is the first report of cross reactivity between these allergens in our country, and indicates that manioc should definitely be added to the growing list of foods that present cross-reactivity with latex.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2010; 33(2):69-72: Latex, manioc (*Manihot utilissima*), food allergy, cross-reactivity.

Introdução

Um considerável aumento de reações de hipersensibilidade IgE-mediada a proteínas do látex tornou-se evidente desde o início dos anos 1980. Atualmente, apesar da sua baixa prevalência (cerca de 1% na população geral), tem sido reconhecida como um importante problema de saúde

em todo o mundo durante a última década devido a sua morbidade¹.

Vários autores têm relatado casos de pacientes que apresentam alergia simultânea ao látex e diferentes frutas, tais como banana, mamão, abacate, kiwi, manga, além de

1. Divisão de Imunologia Clínica e Alergia - Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
2. Laboratório de Imunologia (LIM19) - Instituto do Coração, Laboratório de Imunologia Clínica e Alergia (LIM60), Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
3. Divisão de Alergia e Imunologia, Hospital do Servidor Estadual, São Paulo, Brasil.

outros alimentos de origem vegetal como castanha. Com base na observação clínica de uma taxa inesperadamente alta de hipersensibilidade imediata a frutas em um grupo de pacientes com alergia ao látex, o termo "síndrome látex-fruta" foi proposto².

A mandioca (*Manihot utilissima*), também chamada de tapioca, é um alimento importante nas regiões tropicais, sendo particularmente consumida em condições de baixa disponibilidade de nutrientes. Inicialmente cultivadas na América Central e do Sul, é largamente consumida no Brasil como fonte de carboidratos. Embora a mandioca tenha sido por vezes utilizada como uma alternativa para a alimentação de pacientes alérgicos por possíveis propriedades hipoalergênicas, um caso de anafilaxia já foi relatado³. Outros autores também já chamaram a atenção para a possível reatividade cruzada entre látex e mandioca^{4,5}. No Brasil, no entanto, não há relatos até o momento desta reatividade cruzada.

Discussão dos casos

Caso 1

Mulher de 54 anos, auxiliar de limpeza em uma companhia aérea, apresentando urticária durante os últimos 6 anos, sempre associando ao uso de luvas de borracha. Após 2 anos, ela começou a se queixar de broncoespasmo e sintomas nasais também associados à exposição à borracha. Em 2 situações diferentes, apresentou dispneia, tosse e urticária cerca de 30 minutos após a ingestão de mandioca cozida. Nega história pessoal prévia de alergia respiratória. Os testes cutâneos para aeroalérgenos foram negativos e com o extrato comercial de látex foi positivo (11 x 7 mm); *Prick-to-prick* foram positivos para mamão (5 x 7 mm), abacaxi (5 x 5 mm); mandioca crua (7 x 10 mm), mandioca cozida (5 x 5 mm) e negativos para a castanha, banana e kiwi. A dosagem de IgE sérica específica para látex foi 24,2 kU/L (classe 4). A provocação duplo cega controlada com placebo com a mandioca foi negativa, mas após a provocação aberta, a paciente apresentou prurido em cavidade oral, coriza e tosse.

Caso 2

Mulher de 32 anos, enfermeira, apresentando broncoespasmo, prurido ocular, lacrimejamento e eczema em mãos quando utilizava luvas de látex ao longo dos últimos 8 anos. Apresenta ainda dispneia, tosse e prurido naso-ocular 40 minutos a uma hora após a ingestão de mandioca. Os testes cutâneos para aeroalérgenos foram negativos e foi positivo com o extrato comercial de látex (8 x 5 mm); o resultado do *prick-to-prick* foi positivo com mandioca crua (6 x 5 mm), mandioca cozida (3 x 3 mm), mamão (3 x 4 mm) e negativo para abacaxi, banana, kiwi e castanha. A dosagem de IgE sérica específica para látex foi 28,0 kU/L (classe 4). A provocação duplo cega controlada com placebo com a mandioca foi negativa, mas após a provocação aberta, a paciente apresentou eritema nos lábios, prurido ocular e espirros.

Para avaliar os dois casos acima foram realizados os procedimentos descritos a seguir.

Os pacientes foram testados na pele (Testes Cutâneos de Puntura) com extratos comerciais de látex e alérgenos

inalantes (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, *Blomia tropicalis*, epitélio de gato e cachorro, pólen de gramíneas, *Aspergillus sp*, *Blatella germanica*, *Periplaneta americana*, ALK-Abelló, Espanha). Para a mandioca crua e cozida e para as frutas frescas avaliadas - mamão, banana, abacaxi, kiwi e castanha, foi utilizado o método do *prick-to-prick*, em duplicata em ambos os braços de cada um dos pacientes. Nos dois métodos, o resultado foi considerado positivo quando houve aparecimento de pápula de diâmetro maior que 3 x 3 mm após leitura de 20 minutos. De acordo com a nossa rotina, o *prick-to-prick* é sempre realizado em duplicata para atestar a reprodutibilidade, uma vez que não estamos utilizando extratos padronizados.

A provocação duplo cega controlada com placebo, considerada como o padrão-ouro para a confirmação do diagnóstico de alergia alimentar, foi realizada com mandioca liofilizada. Para mascarar o aspecto e o gosto da mandioca, e ao mesmo tempo servir como placebo, foram usados côco ralado e *milkshake* de baunilha. O protocolo de provocação foi realizado como proposto por Bock et al., 1988⁶.

Ambos os pacientes foram provocados com uma dose inicial de 1 g de mandioca liofilizada. A dose foi dobrada a cada desafio com intervalo de 30 minutos até que o paciente apresentasse sintomas, ou até que 8 g fosse ingerida no total. Após o segundo dia de provocação, como não houve nenhuma reação, um desafio aberto com mandioca cozida foi realizado.

As determinações da IgE sérica específica ao látex foram realizadas com o método ImmunoCAP® (Phadia, Uppsala, Suécia), de acordo com instruções do fabricante.

Para detectar a presença de reatividade cruzada, realizamos ensaios de inibição do ImmunoCAP® para látex com diferentes diluições de mandioca. Os soros dos pacientes foram diluídos (1:2) em tampão de incubação (0,05 mol/L Tris-hidroximetil-aminometano, 0,15 mol/L NaCl, 1,0% Tween-20, e 0,3% BSA [pH 7,4]); 200 µL de soro foi incubado com 200 µL de solução de inibição, extrato de látex e mandioca nas concentrações de 5, 50 e 500 µg/mL diluído em tampão de incubação. O protocolo foi baseado nos estudos de Anliker et al.⁷. Nos ensaios de inibição, observamos forte inibição com o extrato de látex em ambos os soros (cerca de 90%), enquanto o controle negativo (tampão de incubação) não induziu inibição. Os extratos de mandioca (500 µg/mL, 50 µg/mL, 5 µg/mL diluído em tampão de incubação) usados como inibidores mostraram um padrão de inibição muito semelhante (entre 35% e 50%). Os resultados dos ensaios são mostrados na Figura 1.

Discussão

Ambos os pacientes relatados no presente estudo apresentaram uma história sugestiva de alergia ao látex e, posteriormente, eles começaram a apresentar sintomas após a ingestão de mandioca. A alergia ao látex foi confirmada por testes cutâneos positivos com extratos comerciais e presença de IgE sérica específica ao látex (classe 4). Nenhum deles tinha antecedentes de alergias respiratórias. Os testes cutâneos foram negativos para aeroalérgenos comuns nos

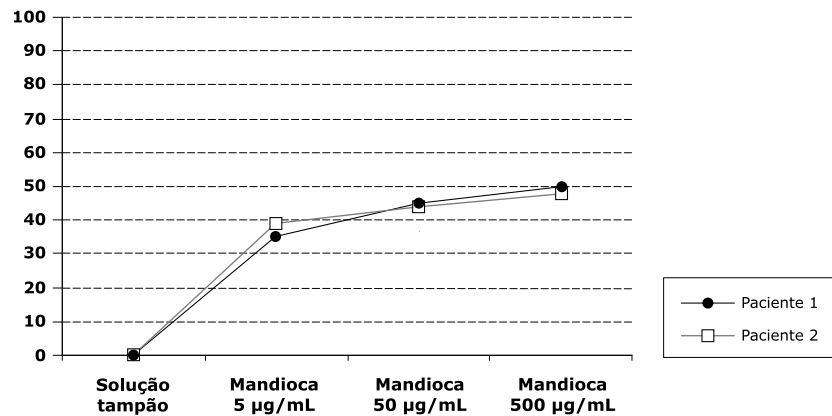


Figura 1 . No gráfico acima são mostrados os resultados dos ensaios de inibição do ImmunoCAP com látex e mandioca. Na vertical, observa-se o percentual de inibição do ImmunoCAP para látex, variando de 0% a 100%. Na horizontal, são observados os resultados com os soros dos dois pacientes encubados previamente com solução tampão (controle) e com concentrações crescentes de extrato da mandioca (5 µg/mL, 50 µg/mL, 500 µg/mL). O controle negativo (tampão de incubação) não induziu inibição, enquanto que os extratos de mandioca em diferentes concentrações mostraram um padrão de inibição muito semelhante (variando de 35 a 50%)

dois casos. Dois deles estavam sensibilizados para mamão e um deles para abacaxi e de fato, relataram sintomas orais leves após a ingestão destes alimentos.

Os dois pacientes referem reações sistêmicas, com sintomas cutâneos e respiratórios, minutos a horas após exposição ao látex e também após a ingestão de mandioca. Segundo publicações mais recentes, o diagnóstico da anafilaxia é principalmente clínico, e os casos aqui relatados se encaixam no critério nº 1 do Segundo Simpósio sobre Anafilaxia do National Health Institute/Food and Drug Administration - NHI/FDA, que diagnostica 80% dos casos⁸.

A sensibilização à mandioca foi demonstrada por teste de puntura (*prick-to-prick*) positivo e a alergia alimentar foi então confirmada após desencadeamento de sintomas objetivos na prova de desencadeamento oral com o alimento específico. Nestes dois casos, o método considerado padrão-ouro, provocação duplo-cega, falhou na confirmação diagnóstica; enquanto que ambos apresentaram sintomas objetivos e consistentes após o desafio aberto com mandioca cozida. Assim, nos casos que relatamos nos deparamos com um fato que tem sido discutido na literatura: o método duplo-cego de desencadeamento oral, considerado padrão-ouro, também está sujeito a falsos negativos⁹. As razões para explicar a falta de reprodutibilidade na provocação duplo cega têm sido discutidas, e uma das argumentações sugere a hipótese de que a administração de pequenas quantidades do alimento, em doses crescentes, durante o procedimento de provocação oral possa induzir a uma transitória tolerância clínica. Além disso, o modo de preparo do alimento nos dois métodos

(aberto e duplo-cego) foi diferente, e embora o conhecimento científico seja pequeno sobre a variação da alergenicidade dos alimentos de acordo com seu processamento, sabe-se que este seria outro fator que poderia interferir na discordância nos resultados das provocações. Outros pesquisadores têm relatado, assim como em nossa experiência pessoal temos observado, que pode ocorrer uma diminuição da alergenicidade de alguns alimentos após a liofilização⁶. Por estas razões, atualmente recomenda-se que após provocação duplo cega negativa seja realizada a prova de desencadeamento aberta, e somente assim, com resultado negativo neste último procedimento, o diagnóstico de alergia alimentar seria excluído⁹. Nos relatos anteriores ao nosso, sobre alergia ao látex e mandioca^{4,5}, os pacientes não concordaram com o teste de provocação oral com o alimento.

A possível reatividade cruzada entre os alérgenos envolvidos foi demonstrada pelos ensaios de inibição. A detecção de IgE específica às proteínas do látex através do ImmunoCAP® foi parcialmente inibida pelo extrato de mandioca. Os ensaios de inibição têm sido previamente utilizados para demonstrar a reatividade cruzada entre alérgenos^{4,7}. Entretanto, mais estudos são necessários para detectar as estruturas envolvidas na reatividade cruzada.

Em conclusão, estamos descrevendo pela primeira vez no Brasil, dois casos de reação alérgica após a ingestão de mandioca em pacientes previamente alérgicos ao látex da borracha natural. A mandioca é, como dissemos anteriormente, um alimento muito consumido entre nós, e temos observado um aumento dos casos deste tipo de alergia

em nosso ambulatório. Como o extrato da mandioca inibiu parcialmente os resultados previamente positivos para as proteínas do látex, inferimos que a reatividade cruzada demonstrada *in vitro*, pode ter se refletido na reatividade clínica descrita nos dois casos relatados. Portanto, nossos resultados reforçam que a mandioca deve ser adicionada à crescente lista de alimentos que apresentam reação cruzada com o látex da borracha, fazendo-se necessário uma maior atenção dos médicos para esse problema.

Referências

1. Cullinan P, Brown R, Field A, Hourihane J, Jones M, Kekwick R, et al. Latex Allergy. A position paper of the British Society of Allergy and Clinical Immunology. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1484-99.
2. Hepner DL, Castells MC. Latex allergy: an update. *Anesth Analg* 2003;96:1219-29.
3. Chiron R. Anaphylactic reaction to Tapioca. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107(2):S270.
4. Gaspar A, Neto-Braga C, Pires G, Murta R, Morais-Almeida M, Rosado-Pinto J. Anaphylactic reaction to manioc: cross-reactivity to latex. *Allergy* 2003;58(7):683-4.
5. Ibero M, Castillo MJ, Pineda F. Allergy to Cassava: a new allergenic food with cross-reactivity to latex. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007;17(6):409-412.
6. Bock AS, Sampson HA, Atkins FM, Zeiger RS, Lehrer S, Sachs M, et al. Double-blind, placebo-controlled food challenge (DBPCFC) as an office procedure: a manual. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82(6):986-97.
7. Anliker MD, Reindl J, Vieths S, Wüthrich. Allergy caused by ingestion of persimmon (*Diospyros kaki*): detection of specific IgE and cross-reactivity to profilin and carbohydrate determinants. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107(4):718-23.
8. Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: Summary report - Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:391-7.
9. Niggemann B, Beyer K. Pitfalls in double-blind, placebo-controlled oral food challenges. *Allergy* 2007;62:729-32.

Correspondência:

Clóvis E. S. Galvão
Serviço de Imunologia Clínica e Alergia do Hospital das Clínicas
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Rua Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 155 – 8º andar Bloco 3 –
Cerqueira César
CEP 05403-000 - São Paulo - SP
Fone: (11) 3069.6225
Fax: (11) 3069.7975
E-mail: cdgalvao@usp.br