

Reatividade cruzada entre ácaro e camarão: qual o efeito da imunoterapia?*

*Cross-reactivity between dust mite and shrimp:
what is the effect of immunotherapy?*

Ariana C Yang¹, Luisa K Arruda², Cristina M Kokron³,
Clóvis ES Galvão⁴, Jorge Kalil⁵, Fábio FM Castro⁶

Resumo

Objetivo: O objetivo desse estudo foi avaliar alterações na resposta clínica e imunológica ao camarão após a imunoterapia com *Dermatophagoides pteronyssinus*.

Métodos: Selecionou-se 35 indivíduos alérgicos a *Dermatophagoides pteronyssinus* (Der p), os quais foram submetidos a testes cutâneos de leitura imediata. A detecção de IgE específica *in vitro* foi feita para o ácaro, camarão, e para tropomiosina de camarão. Em todos, avaliou-se reatividade clínica ao camarão através de provocação oral. Dez pacientes foram alocados para o grupo controle, e 25 foram submetidos à imunoterapia alérgica específica para o ácaro. Os testes cutâneos e a dosagem de IgE sérica específica foram repetidas após a indução da imunoterapia, e após 1 ano do início. A reatividade clínica ao camarão foi reavaliada no final do estudo pela provocação oral.

Resultados: No grupo dos pacientes que foram submetidos à imunoterapia, observamos diminuição na reatividade nos testes cutâneos e dosagem de IgE específica para Der p e camarão. Dos 10 pacientes com testes cutâneos positivos para camarão, 4 foram negativos na dosagem após um ano de imunoterapia ($p = 0,04$). Quanto à dosagem sérica de IgE para camarão, dos 9 positivos no início, 6 ficaram negativos ($p = 0,014$). Nenhum paciente submetido a imunoterapia desenvolveu nova sensibilização para camarão. Não houve alteração na reatividade clínica ao camarão após imunoterapia.

Conclusão: A imunoterapia para *Dermatophagoides pteronyssinus* foi acompanhada de diminuição da reatividade imunológica para camarão e clinicamente não houve alteração da sensibilidade a camarão.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2010; 33(1):14-22 imunoterapia, alergia alimentar, alergia a camarão, tropomiosina, reatividade cruzada

Abstract

Objective: The objective of this study was to determine changes in clinical and immunological response to shrimp after immunotherapy with *Dermatophagoides pteronyssinus*.

Methods: We studied 35 allergic subjects to *Dermatophagoides pteronyssinus* (Der p) submitted to skin tests. The detection of serum specific IgE was performed to mite, shrimp, and tropomyosin from shrimp. In all patients, the clinical reactivity to shrimp was assessed through oral challenge. Ten patients were allocated to the control group, and 25 were submitted to immunotherapy for mite. Skin tests and determination of serum specific IgE were repeated after the induction of immunotherapy (3-4 months) and 1 year after of beginning of the treatment. The clinical reactivity to shrimp was assessed again at the end of the study by oral challenge.

Results: In the group of patients who were undergoing immunotherapy, we observed decreased reactivity in the skin tests and specific IgE levels to Der p and shrimp. Among the 10 patients with positive skin tests to shrimp, 4 were negative when assessed after one year of immunotherapy ($p = 0.04$). About serum specific IgE to shrimp, from the 9 positive reactors in the beginning of treatment, 6 became negative ($p = 0.014$). There was no change in clinical reactivity to shrimp after immunotherapy.

Conclusion: The immunotherapy for *Dermatophagoides pteronyssinus* was accompanied by decreased immune reactivity to shrimp and clinically there was no change in sensitivity to shrimp.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2010; 33(1):14-22 immunotherapy, food allergy, shrimp allergy, tropomyosin, cross-reactivity

1. Doutora em Ciências
2. Livre-docente, Departamento de Imunologia Clínica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP
3. Mestre em Pediatria
4. Doutor em Ciências
5. Professor Titular
6. Livre-docente

Trabalho vinculado à Disciplina de Imunologia Clínica e Alergia da FMUSP, Serviço de Imunologia Clínica e Alergia do Hospital das Clínicas de São Paulo

*Trabalho agraciado com o Prêmio Oswaldo Seabra no XXXVI Congresso Brasileiro de Alergia e Imunopatologia.

Artigo submetido em 30.03.2010, aceito em 28.06.2010.

Introdução

A existência de reatividade cruzada entre ácaros e crustáceos alerta para as possíveis implicações clínicas. Baseando-se em relatos anedóticos de sensibilização, desenvolvimento e/ou agravamento de alergia a frutos do mar, após imunoterapia (ITE) com ácaro, certos grupos começaram repensar a indicação de imunoterapia com *D. pteronyssinus* em indivíduos com alergia concomitante a crustáceos¹⁻³. Considerando os benefícios documentados da ITE para o paciente atópico⁴⁻⁶, é importante estudar se realmente a ITE afeta de maneira clinicamente relevante a sensibilidade aos crustáceos e moluscos.

Apesar dos relatos de desenvolvimento de alergia ou agravamento das reações alérgicas a frutos do mar, em outras situações a imunoterapia apresenta um efeito protetor para o alimento que reage de forma cruzada; como é observado na imunoterapia para pólen em pacientes com reatividade cruzada a frutas⁷. Neste estudo, o objetivo central foi avaliar alterações na resposta clínica e imunológica ao camarão após a imunoterapia com *Dermatophagoides pteronyssinus*.

Métodos

Para inclusão os pacientes deveriam apresentar diagnóstico de asma e/ou rinite alérgicas e teste cutâneo positivo para *Dermatophagoides pteronyssinus*; e foram excluídos aqueles submetidos à ITE no passado, ou que apresentassem contra-indicações à imunoterapia. Selecionamos 35 pacientes que foram alocados no grupo imunoterapia (n=25) ou no grupo controle (n=10) (figura 1)

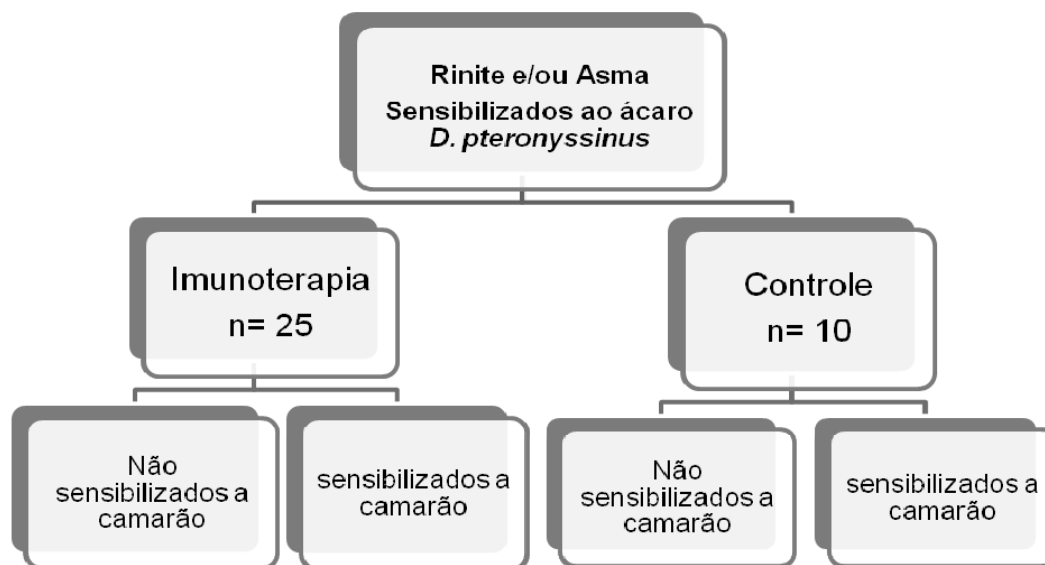


Figura 1 - Grupos de estudo

A coleta de dados para análise foi realizada em três momentos: início, pós-indução e após um ano de tratamento.

Testes cutâneos

Os testes cutâneos de leitura imediata (TCLI) foram realizados com extratos comerciais (IPI-ASAC, Brasil) de aeroalérgenos e camarão (Bayer). Os testes cutâneos para o *D. pteronyssinus* foram feitos nas seguintes titulações: 1/1000 (0,01µg/mL), 1/100 (0,1µg/mL), 1/10 (1µg/mL) e 1/1 (10µg/mL). Foram consideradas positivas as pápulas iguais ou maiores que 3 milímetros.

Dosagem sérica de IgE específica

As dosagens de anticorpos IgE específicos para *D. pteronyssinus* e Camarão no soro foram realizadas utilizando o sistema ImmunoCAP 100® (Phadia, Brasil). Níveis acima de 0,7 kU/L foram considerados positivos (classe 2).

A pesquisa de IgE específica para tropomiosina de camarão foi feita através de ELISA quimérico, como previamente descrito⁸.

Prova de provocação oral

Provocações orais, duplo cego, controladas por placebo (DBPCFC) foram realizadas inicialmente nos indivíduos com história positiva de reação ao camarão, e consideradas positivas mediante desencadeamento de sinais objetivos de alergia. Neste procedimento utilizou-se camarão liofilizado em cápsulas. No caso de DBPCFC negativa ou inconclusiva o paciente era submetido a uma prova de desencadeamento aberta, com camarão cozido, após intervalo mínimo de 48h. Por outro lado, os indivíduos sem história anterior de

reação ao camarão foram inicialmente submetidos à prova de desencadeamento aberta.

Dieta restritiva

Durante o estudo os pacientes foram orientados a realizar dieta restritiva de crustáceos e moluscos. A cada reavaliação bimestral questionava-se sobre transgressão da dieta.

Imunoterapia

A imunoterapia foi realizada utilizando-se extrato de *Dermatophagoides pteronyssinus* (IPI-ASAC Espanha, lote XB01). Utilizou-se o extrato numa concentração de 10 µg/mL de Der p1.

O esquema da imunoterapia consistiu na administração seriada de doses, por via subcutânea, até atingir a dose de manutenção de 5µg/mL de Der p1, conforme mostra a tabela 1.

Após a fase de indução, deu-se início à fase de manutenção e as aplicações passaram a ser quinzenais (4 doses), depois a cada três semanas (4 doses) e a partir de então mensalmente.

Avaliação clínica dos pacientes

Foram preenchidos escores de sintomas de rinite e de controle da asma, repetidos bimestralmente. O escore de sintomas de rinite varia de 0 a 15, em ordem crescente de gravidade; enquanto o escore de controle da asma varia de 5 a 25, em ordem decrescente de gravidade. Além dos sintomas, questionava-se sobre o uso da medicação, regularidade e dose. O corticosteróide utilizado foi a budesonida.

Tabela 1 - Esquema da fase de indução da imunoterapia

Diluição do Extrato <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>							
1/1000		1/100		1/10		1/1	
Vol/mL	Dose-µg	Vol/mL	Dose-µg	Vol/mL	Dose-µg	Vol/mL	Dose-µg
0,1	0,001	0,1	0,01	0,1	0,1	0,1	1,0
0,2	0,002	0,2	0,02	0,2	0,2	0,2	2,0
0,4	0,004	0,4	0,04	0,4	0,4	0,3	3,0
0,8	0,008	0,8	0,08	0,8	0,8	0,4	4,0
						0,5	5,0

Prova de função pulmonar

Utilizou-se o espirômetro KOKO e software Koko PFT System (Pds Instrumentation, Inc. Louisville, CO), com valores de referência segundo as Diretrizes para Teste de Função Pulmonar (Pereira CAC, 2002).

Análise estatística

Tabelas dois por dois foram usadas para calcular sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN) e eficiência.

Para a análise dos resultados positivo ou negativo, foi utilizado o Teste de McNemar por tratar-se de dados dependentes (pré e pós-imunoterapia). Em relação aos tamanhos das pápulas, comparou-se pré e pós-tratamento através do teste não-paramétrico de Wilcoxon Signed-Rank. Os testes de Bhapkar e Stuart-Maxwell para a análise das respostas categorizadas de "0" a "6", correspondentes às classes do ImmunoCAP; e teste de Wilcoxon Sum Ranks para comparação entre os grupos dentro de cada tempo, considerando-se 5% de nível de significância.

Os resultados foram obtidos através dos softwares SAS versão 8.1, MH program versão 1.2 e SPSS 10.0.

Resultados

Foram incluídos 35 indivíduos, 25 do sexo feminino (71,4%), com média de idade de 30 anos (\pm 11,5). Vinte indivíduos apresentavam asma e rinite alérgica, quatorze apenas rinite alérgica, e um asma isolada.

No penúltimo mês, dois pacientes do grupo de imunoterapia abandonaram o estudo e, portanto, as análises pré e pós-ITE são referentes a 33 pacientes.

Diagnóstico de alergia a camarão

Dos 35 pacientes estudados, oito relataram história prévia de manifestações clínicas após ingestão de camarão.

Sensibilização IgE para camarão e tropomiosina de camarão

Vinte pacientes foram definidos como sensibilizados ao camarão, pois apresentaram TCLI ou ImmunoCAP positivos. Destes, 15 receberam imunoterapia, e 5 receberam apenas tratamento medicamentoso (controle).

Quanto à presença de IgE específica para tropomiosina de camarão, 20% foram positivos (7 de 35). Todos os indivíduos com IgE positiva para tropomiosina de camarão eram sensibilizados a camarão.

Desfecho das provocações orais

As provas de desencadeamento oral confirmaram o diagnóstico de alergia a camarão em seis dos oito pacientes com história anterior positiva. A prova aberta de desencadeamento oral excluiu alergia ao camarão em 26 dos 27 pacientes sem história de reação anterior ao camarão. Um indivíduo com história negativa teve sintomas desencadeados na prova aberta, e a DBPCFC confirmou o diagnóstico de alergia alimentar (Figura 2).

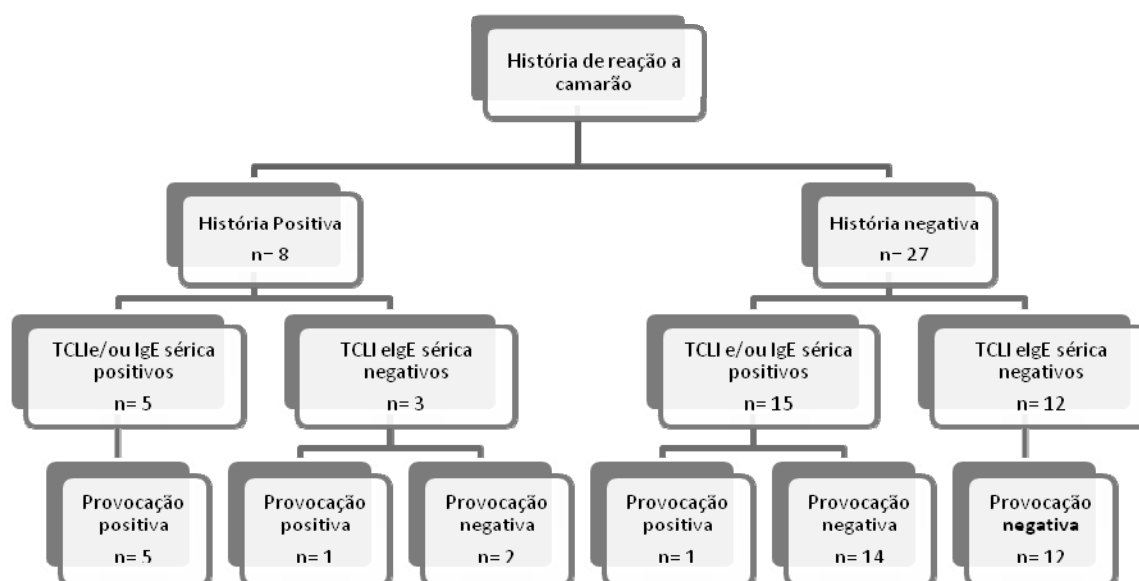


Figura 2 - Desfecho das provocações orais em relação à sensibilização IgE a camarão pelo TCLI e/ou IgE sérica específica, e a história anterior de reação ao camarão.

Valor diagnóstico dos testes para alergia a camarão

Dentre os 15 TCLI positivos para camarão, 10 não tiveram correlação clínica de alergia. Enquanto que, dois pacientes com testes cutâneos negativos reagiram na provocação oral com camarão.

Quanto à IgE sérica específica para camarão, dos 12 testes positivos, 7 foram sem correlação clínica; e dois pa-

cientes com resultados negativos eram alérgicos a camarão.

Quanto aos resultados da IgE específica para tropomiosina, encontramos apenas dois falsos positivos e dois falsos negativos nos 35 testes realizados. A IgE anti-tropomiosina foi positiva em 71,4% dos alérgicos e em 7,1% dos não alérgicos ao camarão (figura 3).

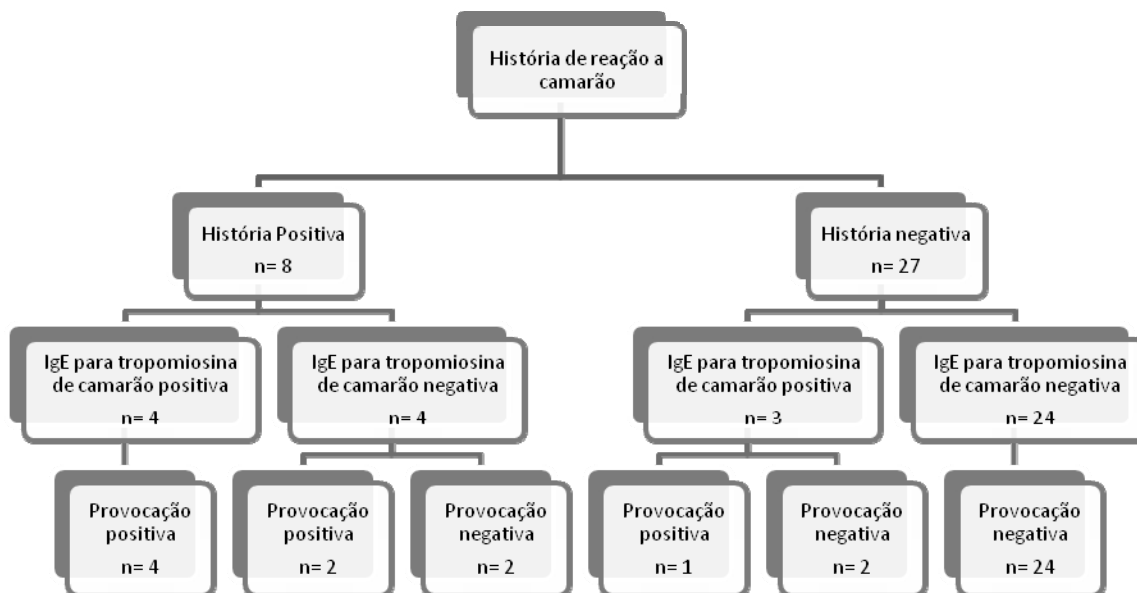


Figura 3 - Desfecho das provocações orais em relação à detecção de IgE para tropomiosina de camarão, e a história anterior de reação ao camarão.

Os resultados de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN), e efi-

ciência dos testes estão resumidos na tabela 2.

Tabela 2 - Valor do teste cutâneo de leitura imediata (TCLI), da determinação da IgE específica para camarão (ImmunoCAP), e da determinação específica para tropomiosina de camarão, em termos de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e eficiência diagnóstica para alergia a camarão N=35

	TCLI	ImmunoCAP	IgE para Tropomiosina
Sensibilidade	71,4%	71,4%	71,4%
Especificidade	64,2%	75%	92,8%
Valor Preditivo Positivo	33,3%	41,6%	71,4%
Valor Preditivo Negativo	90%	91,3%	92,8%
Eficiência	65,7%	74,2%	88,5%

Evolução da reatividade IgE nos testes cutâneos de leitura imediata

Os Gráficos 1 e 2 ilustram os resultados, pré e pós-tratamento, das médias das pápulas no TCLI, nos grupos imunoterapia e controle, respectivamente.

TCLI para Dermatophagoides pteronyssinus

Nos pacientes submetidos à imunoterapia, no teste titulado 1/10, as medianas das pápulas diminuíram de 3,25 mm para 1 mm (p= 0,000).

Treze pacientes que eram positivos, no início do estudo, tiveram o teste negativo após ITE (p= 0,0003); enquanto

no grupo controle não houve diferença (p= 0,083).

TCLI para camarão

Nenhum paciente do grupo que recebeu imunoterapia desenvolveu nova sensibilização para camarão (tabela 3). Por outro lado, identificou-se 4 indivíduos que apresentavam teste positivo e passaram ter pápulas menores que 3 mm, e esta diferença de resposta foi estatisticamente significativa (p= 0,045); já no grupo controle, apenas 1 paciente teve resultado discordante, era negativo e ficou positivo (p= 0,317).

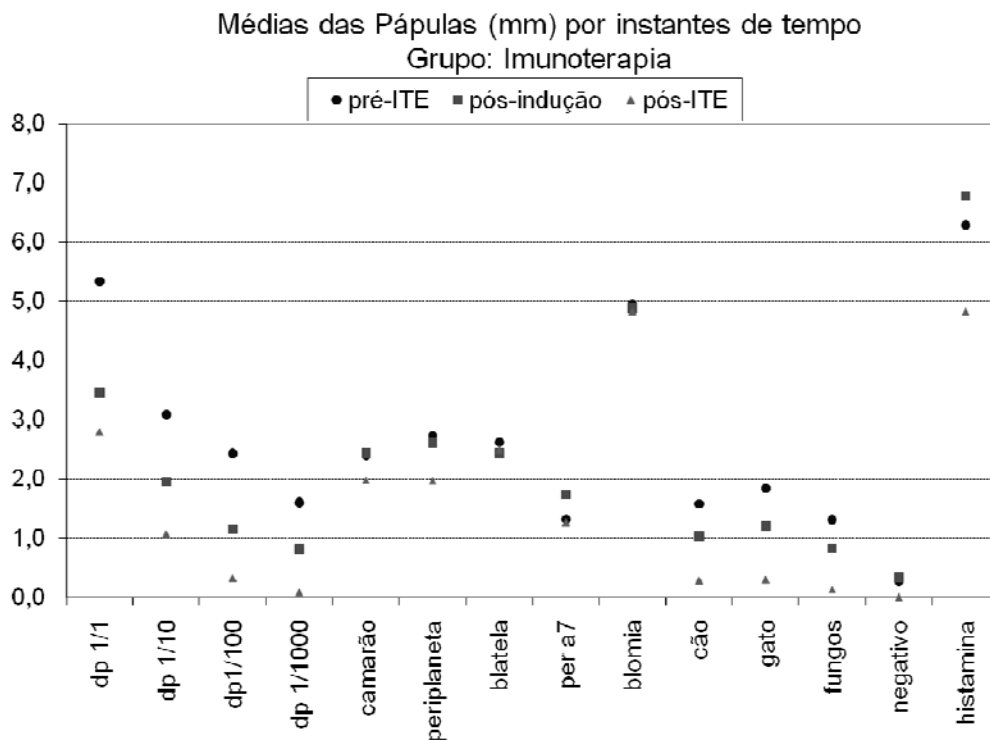


Gráfico 1 - Valores das médias das pápulas em mm do TCLI para os alérgenos (Der p titulado 1/1, 1/10, 1/100/, 1/1000; Camarão; *Periplaneta americana*; *Blatella germanica*; Tropomiosina recombinante de *P. americana*, Per a 7; *Blomia tropicalis*; Cão; Gato; e Fungos), para o controle negativo e para a histamina, realizados pré-ITE, pós-indução da imunoterapia, e após um ano de ITE, no grupo que recebeu imunoterapia. N=23

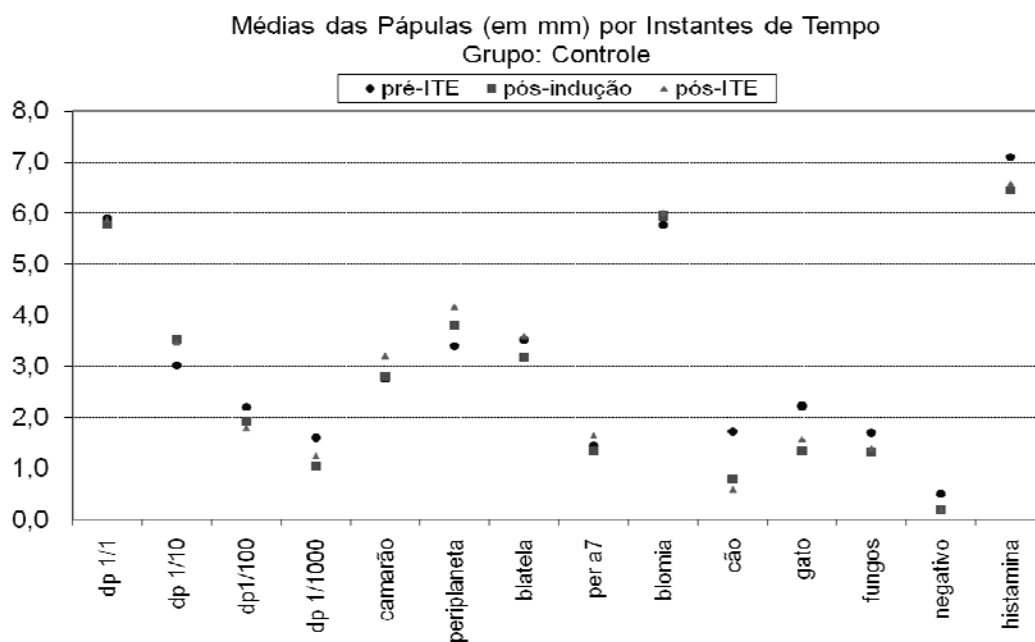


Gráfico 2 - Valores das médias das pápulas em mm do TCLI para os alérgenos (Der p titulado 1/1, 1/10, 1/100/, 1/1000; Camarão; *Periplaneta americana*; *Blatella germanica*; Tropomiosina recombinante de *P. americana*, Per a 7; *Blomia tropicalis*; Cão; Gato; e Fungos), para o controle negativo e para a histamina, realizados pré-tratamento, pós-4 meses, e após um ano de tratamento, no grupo controle. N=10

Tabela 3 - Distribuição dos resultados dos TCLI para camarão, segundo o tempo de sua realização, pré-ITE e pós- ITE, no grupo que recebeu imunoterapia N=23

		TCLI camarão pós- ITE		Total
		negativo n(%)	positivo n(%)	
TCLI camarão pré- ITE	negativo	13 (56,5)	0	13
	positivo	4 (17,4)	6 (26,1)	10
Total		17	6	23

Evolução dos níveis de IgE sérica específica para ácaro e camarão

IgE específica para *Dermatophagoides pteronyssinus* (Der p)

Quanto à análise das classes do ImmunoCAP para Der p

(tabela 4): no grupo de imunoterapia foi estatisticamente significativa a proporção de indivíduos com resultado de classe maior no início do estudo comparados aos resultados pós-ITE ($p= 0,000$); no grupo controle, não houve evidência significativa de que os indivíduos mudassem de classe da primeira dosagem para a última ($p= 0,453$).

Tabela 4- Distribuição da freqüência de resultados do ImmunoCAP para *Dermatophagoides pteronyssinus* (Der p) e camarão segundo as classes do teste, nos instantes de tempo pré-ITE e pós-ITE, no grupo imunoterapia (n =25 pré-ITE, e n= 23 pós-ITE)

Classe ImmunoCAP	Grupo Imunoterapia			
	Der p (n)		Camarão (n)	
	Pré-ITE n (%)	Pós-ITE n (%)	Pré-ITE n (%)	Pós-ITE n (%)
0	1 (4)	4 (17,4)	14 (56)	18 (78,3)
1	-	-	2 (4)	2 (8,7)
2	4 (16)	7 (30,4)	7 (28)	2 (8,7)
3	6 (24)	6 (26,1)	2 (8)	1 (4,3)
4	5 (20)	4 (17,4)	1 (4)	-
5	4 (16)	1 (4,3)	-	-
6	5 (20)	1 (4,3)	-	-
Total	25	23	25	23
<i>P</i> - valor Pré VS Pós-ITE	0,014		0,014	

IgE específica para camarão

No grupo de imunoterapia, dos 9 pacientes inicialmente positivos para camarão, 6 tiveram teste negativo no pós-ITE ($p= 0,014$); nenhum paciente não sensibilizado inicialmente, apresentou IgE sérica positiva para camarão após a imunoterapia. No grupo controle, houve concordância entre as respostas ($p= 0,317$).

Quanto à análise das classes do ImmunoCAP para camarão: no grupo de imunoterapia houve significativa proporção de indivíduos com resultado de classe maior no início do estudo comparados aos resultados pós-ITE ($p= 0,016$); no grupo controle, houve concordância de respostas pré e pós-tratamento ($p= 0,609$).

IgE para tropomiosina de Camarão

Na pesquisa de IgE para tropomiosina de camarão, não houve diferença estatisticamente significativa, nos resultados pré e pós-tratamento, em ambos os grupos ($p= 0,31$). Na análise descritiva dos dados observamos que no grupo de imunoterapia, dos 6 casos positivos no início, um se tornou negativo pós-ITE e todos os casos negativos mantiveram a mesma resposta na avaliação final.

Evolução da reatividade clínica ao camarão após a imunoterapia

Os 7 alérgicos ao alimento mantiveram reatividade clínica ao camarão, e nenhum paciente desenvolveu alergia. No grupo que recebeu imunoterapia, três pacientes tiveram reação de mesma intensidade na segunda provocação. Um paciente teve reação mais intensa, e dois tiveram reações mais leves. No grupo controle, o único alérgico teve a mesma intensidade de reação.

Evolução clínica dos pacientes

Observamos que tanto os pacientes que receberam ITE, quanto os pacientes do grupo controle evoluíram com melhora clínica demonstrada principalmente pela diminuição do escore de sintomas de rinite e aumento do escore de controle da asma.

Comparando-se os grupos ITE e controle, quanto aos escores de rinite, não havia diferença entre eles no início do estudo ($p= 0,5674$). No entanto, a diferença passou ser significativa após um ano de tratamento ($p= 0,0036$) com escores menores no grupo tratado com ITE.

Em relação ao controle da asma, no grupo que recebeu imunoterapia houve um aumento do escore de controle da doença de 22 para 24, que foi significativo ($p= 0,005$); enquanto no controle não houve diferença significativa ($p= 0,066$).

Em relação à dose de corticosteróides, somando a dose para uso nasal e a dose inalatória, observamos que no grupo imunoterapia a dose média utilizada no início do estudo era 467 µg/dia, e após um ano a necessidade diminuiu para 288 µg/dia ($p= 0,000$); enquanto isso, no grupo controle não houve redução significativa, de 293 µg/dia para 261 µg/dia ($p= 0,129$).

Avaliação de parâmetros da função pulmonar

Não houve diferença entre os grupos imunoterapia e controle, pré-tratamento, nos valores de VEF1 ($p= 0,206$) (tabela 5); entretanto após um ano de tratamento, o grupo imunoterapia apresentou valores maiores de VEF1 comparados aos do grupo controle, com diferença significativa ($p= 0,021$).

Reações adversas à imunoterapia

Ocorreram 9 reações sistêmicas em um total de 764 aplicações, o que representa uma frequência de 1,17% das doses aplicadas. Destas, 4 foram leves e 5 reações foram

moderadas/graves. Foram observadas 2 reações locais (6cm) imediatas. Eritema e pápulas menores foram frequentes e consideradas normais.

Tabela 5 – Valores do VEF1 pré BD (porcentagem do predito) e do VEF1 pós BD, pré e pós-ITE, nos grupos imunoterapia (n=25 pré ITE e n=23 pós-ITE) e controle (n= 10) N=35

Grupo	VEF1 Média (± DP)		VEF1 pós-BD Média (± DP)	
	Pré-ITE	Pós-ITE	Pré-ITE	Pós-ITE
Imunoterapia	98 (± 13)	101 (± 15)	103 (± 13)	104 (± 14)
<i>P</i> -valor Pré vs Pós-ITE	0,197		0,230	
Controle*	91 (± 12)	89 (± 12)	95 (± 11)	97 (± 10)
<i>P</i> -valor Pré vs Pós-ITE	0,191		0,042	
<i>P</i> -valor Imunoterapia vs Controle pré-ITE	0,206		0,124	
<i>P</i> -valor Imunoterapia vs Controle pós-ITE	0,021		0,111	

*No grupo controle os dados são comparados pré e pós-tratamento de um ano

Discussão

Os estudos que sugerem o risco de alergia a crustáceos pela ITE com ácaro, não avaliaram o perfil de sensibilização para tropomiosina nos pacientes. Em nosso estudo, dos 35 pacientes sensibilizados ao *Dermatophagoides pteronyssinus*, 20 (57%) deles demonstraram IgE para camarão, mas apenas 7 (20%) com reatividade IgE à tropomiosina. Aqueles sensibilizados a camarão não reativos a tropomiosina talvez tenham reatividade IgE para outros alérgenos do crustáceo. Recentemente novos alérgenos, como arginina quinase (Pen m2, Lit v2)^{9,10}, miosina de cadeia leve (Lit v3)¹¹, e uma proteína sarcoplasmática¹², têm sido identificados no camarão. Além disso, falsos positivos poderiam estar relacionados à reatividade para estruturas que não o alérgeno.

Encontramos que 71,4% dos alérgicos a camarão tiveram reatividade IgE para tropomiosina, porcentagem próxima à citada na literatura, de aproximadamente 80%^{13,14}. Por outro lado, encontramos reatividade IgE para tropomiosina em apenas 20% do grupo de alérgicos a *Dermatophagoides pteronyssinus*. Excluindo-se os alérgicos a camarão dessa avaliação, apenas 7,1% dos 28 sensibilizados ao ácaro mostraram reatividade para tropomiosina. De fato, a tropomiosina não é considerada um alérgeno principal do *Dermatophagoides pteronyssinus*. Por outro lado, um estudo que avaliou 20 pacientes alérgicos a camarão, demonstrou reatividade à tropomiosina em 14 deles, sendo que 100% desses mostraram sensibilização para *Dermatophagoides pteronyssinus*¹⁵. Dessa forma, nossos resultados, aliados a esses dados, sugerem que a presença de IgE específica para tropomiosina de camarão, em indivíduos alérgicos ao ácaro, relaciona-se diretamente com a presença de sintomas de alergia a camarão, e, portanto, poderia ser útil no diagnóstico de alergia ao crustáceo. Outro estudo avaliou a presença de IgE para tropomiosina em 13 indivíduos com asma e/ou rinite alérgicas que apresentavam sintomas de alergia a camarão e/ou caranguejo. Dez deles (76,9%) tiveram IgE positiva para tropomiosina de ácaro, 8 (61,5%) para tropomiosina de camarão, 6 (46,1%) de caranguejo e 5 (38,4%) de barata, sugerindo a importância clínica da reatividade cruzada da tropomiosina, em alérgicos a ácaro¹⁶.

Em nosso estudo, observamos 2 pacientes com história positiva nos quais o diagnóstico de alergia a camarão não se confirmou pela provocação oral, reforçando a necessidade

de de cautela no julgamento do relato pessoal do paciente. Particularmente em relação ao camarão, deve-se considerar também a possibilidade de outros mecanismos como, por exemplo, toxinas ou aditivos presentes nos crustáceos¹⁷. Reação alérgica IgE mediada ao parasita *Anisakis* também poderia ser considerada¹⁸. Além disso, o desenvolvimento de tolerância, embora raro, pode acontecer em pacientes alérgicos a frutos do mar.

Embora se reconheça o papel da tropomiosina como alérgeno principal do camarão, o valor da pesquisa de IgE anti-tropomiosina nunca havia sido estudado, em termos de sensibilidade, especificidade, PPV, NPV e eficiência. Os trabalhos nesta área, concentraram-se apenas no estudo de pacientes sabidamente alérgicos a frutos do mar.

Na última década, esforços na busca de determinar o valor diagnóstico da IgE sérica específica na predição do desfecho das provocações orais, têm prestado auxílio na prática clínica^{19,20}. Apesar disso, ainda não se alcançaram resultados satisfatórios que sejam ao mesmo tempo sensíveis e específicos no diagnóstico de alergia alimentar²⁰. Observamos que resultados positivos no teste cutâneo ou na IgE sérica específica para camarão não devem ser interpretados isoladamente, tendo em vista sua especificidade e seu VPP insatisfatórios. Por outro lado, testes negativos mostram-se mais úteis no julgamento de histórias negativas ou duvidosas no sentido de afastar o diagnóstico. A dosagem de IgE para tropomiosina de camarão mostrou-se bastante superior ao teste cutâneo e IgE sérica específica para camarão em sua especificidade de 92,8% e VPP de 71,4%. Ainda assim, tivemos 2 pacientes com IgE para tropomiosina negativa que eram alérgicos ao camarão e 2 tiveram testes positivos cuja alergia não se confirmou, mostrando que seu resultado não pode ser interpretado isoladamente. Continua sendo fundamental valorizar a história e julgar a necessidade de prova de desencadeamento oral. Uma observação muito interessante foi perceber que quando houve concordância entre história e resultado da IgE para tropomiosina, não houve nenhum erro diagnóstico, ou seja, história positiva com IgE positiva para tropomiosina resultou em provocação oral positiva em 100% dos casos (figura 3). Quando se observa os resultados da IgE para tropomiosina, dos 27 pacientes com história negativa, apenas 3 tiveram IgE para tropomiosina positiva, sendo um deles alérgico a camarão. Isto sugere que a presença de IgE para tropomiosina talvez tenha relação direta com pacientes sintomáticos.

Quanto à ITE, os resultados apresentados demonstram que a imunoterapia para Der p foi seguida de diminuição da IgE específica para o ácaro. A diminuição dos níveis de IgE específica ao alérgeno realmente é um efeito conhecido, embora no início do tratamento seja comum uma elevação da quantidade de IgE específica que evolui com redução progressiva dos níveis deste anticorpo ao longo do tratamento^{4,21}, sendo que a diminuição da reatividade nos testes cutâneos relaciona-se à dose de alérgeno aplicada na ITE²².

No que tange aos efeitos sobre alterações imunológicas para alérgenos de reatividade cruzada, a literatura mostra resultados divergentes, alguns apontando para o risco de nova sensibilização^{1-3,23,24}, enquanto outros demonstram ausência desse risco, mostrando inclusive proteção para novas sensibilizações^{25,26}.

Neste estudo, observamos que houve diminuição significativa da reatividade nos testes cutâneos e níveis de IgE específica para camarão, sendo que nenhum trabalho anterior avaliou o efeito da ITE com ácaro em pacientes previamente sensibilizados, mas sem alergia a camarão. Entretanto, vale ressaltar que a diminuição da reatividade nos testes cutâneos após ITE não está associada exclusivamente à diminuição da IgE específica, mas sabe-se que possui um eficiente efeito modulatório no limiar de desgranulação de mastócitos e basófilos^{21,27}.

Nossos resultados são concordantes com outros trabalhos recentes, que mostram que a imunoterapia não representa um risco para sensibilização e/ou alergia para o alérgeno e reatividade cruzada^{25,26}. Asero *et al.*²⁶ realizaram imunoterapia em 31 pacientes alérgicos a ácaro e não sensibilizados ao camarão e nenhum caso desenvolveu sensibilização ou alergia ao camarão após o curso de 3 anos de imunoterapia.

Quanto à reatividade clínica ao camarão não houve desenvolvimento de alergia ao alimento após um ano, bem como, não se desenvolveu indução de tolerância clínica nos indivíduos que eram alérgicos ao crustáceo. Os estudos que alertam para o risco de desenvolvimento de alergia e/ou agravamento da alergia a frutos do mar após ITE com ácaro, não eram estudos controlados, muitos não realizaram provocação oral, e em nenhum deles foi orientado restrição alimentar para crustáceos e moluscos, para assim garantir que nesse período não haveria risco de sensibilização por via digestiva^{1-3,23,24}.

A eficácia clínica da ITE já está bem estabelecida^{6,28}. Neste estudo também observamos melhora clínica, com redução de sintomas e diminuição no uso de medicações nos pacientes que receberam imunoterapia; e, embora no grupo controle também tenhamos observado redução de sintomas, houve necessidade de se manter as doses de corticosteróides, sugerindo efeito adicional da ITE.

Neste estudo, avançamos em algumas questões importantes, ainda não totalmente esclarecidas, como: o uso promissor da IgE para tropomiosina de camarão no diagnóstico de alergia ao crustáceo; além de mostrar que a imunoterapia com *Dermatophagoides pteronyssinus* não se constituiu num risco de sensibilização e/ou alergia a camarão, pelo contrário, acompanhou-se de redução da reatividade imunológica.

Agradecimentos

Agradecemos ao Dr José Carlos Mori, da IPI-ASAC-Brasil, e ao Dr Francisco Marco, da IPI-ASAC-Espanha pelo fornecimento do extrato de *Dermatophagoides pteronyssinus* para imunoterapia e extratos de aeroalérgenos para os testes cutâneos.

Referências

1. Antonicelli L, Mariano M. Mite immunotherapy and food allergy to snail. *Allergy* 2003;58(8):821.

2. Pajno GB, La Grutta S, Barberio G, Canonica GW, Passalacqua G. Harmful effect of immunotherapy in children with combined snail and mite allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109(4):627-9.
3. van Ree R, Antonicelli L, Akkerdaas JH, Garritani MS, Aalberse RC, Bonifazi F. Possible induction of food allergy during mite immunotherapy. *Allergy* 1996;51(2):108-13.
4. Passalacqua G, Durham SR; Global Allergy and Asthma European Network. Allergic rhinitis and its impact on asthma update: allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119(4):881-91.
5. Moller C, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Host A, Jacobsen L, *et al.* Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT Study). *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:251-6.
6. Abramson M, Puy R, Weiner JM. Allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;4:CD001186.
7. Bolhaar STHP, Tiemessen MM, Zuidmeer L, Leeuwen A van, Hoffmann-Sommergruber K. Efficacy of birch-pollen immunotherapy on cross-reactive food allergy confirmed by skin tests and double-blind food challenges. *Clin Exp Allergy* 2004;34:761-9.
8. Trombone AP, Tobias KR, Ferriani VP, Schuurman J, Aalberse RC, Smith AM, *et al.* Use of a chimeric ELISA to investigate immunoglobulin E antibody responses to Der p 1 and Der p 2 in mite-allergic patients with asthma, wheezing and/or rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2002;32(9):1323-8.
9. Yu CJ, Lin YF, Chiang BL, Chow LP. Proteomics and immunological analysis of a novel shrimp allergen, Pen m 2. *J Immunol* 2003;170:445-53.
10. Garcia-Orozco KD, Aispuro-Hernandez E, Yepiz-Plascencia G, Calderón-de-la-Barca AM, Sotelo-Mundo RR. Molecular characterization of arginine kinase, an allergen from the shrimp *Litopenaeus vannamei*. *Int Arch Allergy Immunol* 2007;144:23-28.
11. Ayuso R, Grishina G, Bardina L, Carrillo T, Blanco C, Ibáñez MD, *et al.* Myosin light chain is a novel shrimp allergen, Lit v 3. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:795-802.
12. Shiomi K, Sato Y, Hamamoto S, Mita H, Shimakura K. Sarco-plasmic calcium-binding protein: identification as a new allergen of the black tiger shrimp *Penaeus monodon*. *Int Arch Allergy Immunol* 2008;146:91-98.
13. Reese G, Schickanz S, Lauer I, Randow S, Lüttkopf D, Vogel L, *et al.* Structural, immunological and functional properties of natural recombinant Pen a 1, the major allergen of Brown Shrimp, *Penaeus aztecus*. *Clin Exp Allergy* 2006;Apr;36(4):517-24.
14. Reese G, Ayuso R, Lehrer SB. Tropomyosin: an invertebrate pan-allergen. *Int Arch Allergy Immunol* 1999;119(4):247-58.
15. Carrapatoso I, Rodrigues F, Geraldes L, Faria E, Todo-Bom A, Loureiro C, *et al.* Padrões clínicos e laboratoriais na hipersensibilidade ao camarão e reatividade cruzada com *Dermatophagoides pteronyssinus*. *Rev Port Imunoalergologia* 2008;16(5):449-66.
16. Purohit A, Shao J, Degreef JM, van Leeuwen A, van Ree R, Pauli G, *et al.* Role of tropomyosin as a cross-reacting allergen in sensitization to cockroach in patients from Martinique (French Caribbean island) with a respiratory allergy to mite and a food allergy to crab and shrimp. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2007;39(3):85-8.
17. Chegini S, Metcalfe DD. Seafood toxins. In: Metcalfe DD, Sampson HA, Simon RA, editors. *Food allergy: adverse reactions to foods and food additives*. Malden (MA): Blackwell Science; 2003:487-510.
18. Lopata AL, Lehrer SB. New insights into seafood allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009;9(3):270-7.
19. Maloney JM, Rudengren M, Ahlstedt S, Bock SA, Sampson HA. The use of serum-specific IgE measurements for the diagnosis of peanut, tree nut, and seed allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:145-51.
20. Celik-Bilgili S, Verstege A, Staden U, Nocon M, Beyer K, Niggemann B. The predictive value of specific immunoglobulin IgE levels in serum for the outcome of oral food challenges. *Clin Exp Allergy* 2005;35:268-73.
21. Verhagen J, Blaser K, Akdis CA, Akdis M. Mechanisms of Allergen-Specific Immunotherapy: T-Regulatory Cells and More. *Immunol Allergy Clin N Am* 2006;26:207-31.
22. Lent A, Harbeck R, Strand M, Sills M, Schmidt K, Efav B, *et al.* Immunological response to administration of standardized dog allergen extract at differing doses. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:1249-56.

23. Peroni DG, Piacentini GL, Bodini A, Boner AL. Snail anaphylaxis during house dust mite immunotherapy. *Pediatr Allergy Immunol* 2000;11(4):260-1.
24. De Maat-Bleeker F, Akkerdaas JH, van Ree R, Aalberse RC. Vineyard snail allergy possibly induced by sensitization to house-dust mite (*Dermatophagoides pteronyssinus*). *Allergy* 1995; 50(5):438-40.
25. Asero R. Pollen specific immunotherapy is not a risk factor for de novo sensitization to cross-reacting allergens in mono-sensitized subjects. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006; 16:253-7.
26. Asero R. Lack de novo sensitization to tropomyosin in a group of mite-allergic patients treated by house dust mite-specific immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol* 2005;137:62-5.
27. Durhan SR, Tills J. Immunology changes associated with allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102: 257: 64.
28. Calderon MA, Alves B, Jacobson M, Hurwitz B, Sheikh A, Durham S. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;1: CD001936.

Correspondência:

Ariana C Yang,
Av. Dr Enéas de Carvalho Aguiar, 155 - 8º Andar – Bloco III
05403-000 - São Paulo - SP
Fone: +5511-30696225
e-mail: arianacy@usp.br