



## Diferentes aspectos imunológicos da alergia alimentar

### *Different immunological aspects of food allergy Caso clínico comentado*

Renata R. Cocco\*

#### Resumo

**Objetivo:** Discutir diferentes aspectos imunológicos envolvidos no quadro de alergia alimentar de um paciente, cuja história é apresentada.

**Descrição:** Lactente de dois anos com história de cólicas e vômitos desde os primeiros meses de vida. Após a introdução dos primeiros alimentos, e principalmente do leite de vaca (LV) e soja, os sintomas foram se intensificando e modificando seu padrão e apresentou crise anafilática por duas vezes. Houve melhora dos sintomas após introdução de fórmula extensamente hidrolisada de proteína de soja.

**Comentários:** A evolução do paciente expõe claramente diferentes mecanismos envolvidos na alergia alimentar. A história iniciou como uma típica gastroenterocolite eosinofílica alérgica, com manifestações tardias de vômitos, cólicas, irritabilidade e diminuição do ganho pômdero-estatural. O quadro evoluiu para a predominância de manifestações imediatas, envolvendo diversos órgãos e culminando em reação sistêmica grave. A fórmula de soja é tolerada na maior parte dos casos de alergia ao leite de vaca mediada por IgE, mas os hidrolisados protéicos (extensamente hidrolisados) seriam uma melhor opção para substituição do LV/soja, apesar de seu alto custo.

*Rev. bras. alerg. imunopatol. 2005; 28(2):118-120* alergia alimentar, leite de vaca, crianças, IgE, IgE específica, teste de provocação oral.

#### Caso clínico

GMS, dois anos, masculino, pardo, natural e procedente de São Paulo, SP, encaminhado para confirmação diagnóstica de alergia alimentar. Segundo os familiares, durante a fase de aleitamento materno exclusivo, o paciente mostrava-se muito irritado, com cólicas e vômitos frequentes. Nessa ocasião, afastou-se a possibilidade de doença do refluxo gastroesofágico (exame radiográfico). Aos cinco meses e meio de idade, ainda em aleitamento materno, foram introduzidos os primeiros alimentos sólidos: frutas e sopa de legumes. Nessa ocasião, a mãe refere o aparecimento de um "grosseiro no corpo", que relacionava com vários dos alimentos ingeridos. A esse quadro associaram-se episódios de diarreia e vômitos tardios e que pioravam após a introdução de alguns cereais. Mantinha nítida queda no ganho pômdero-estatural.

Aos seis meses, pela primeira vez, foi introduzido o leite de vaca (LV). No terceiro contato, a criança apresentou quadro imediato de diarreia e manchas avermelhadas pelo corpo, que desapareceram após dez minutos. Nessa ocasião retomou-se o aleitamento natural. A seguir, iniciou com crises intermitentes de broncoespasmo, necessitando

#### Abstract

**Objective:** To discuss the variety of some immunological aspects involved in food allergy, from a clinical case presentation.

**Description:** A two-year old infant presenting with gastrointestinal symptoms since his first months of life. After the introduction of solid food, and mainly cow's milk and soy, there was impairment of his symptoms and change of its pattern, presenting with anaphylactic shock twice. Symptoms improved after introduction of soy hydrolyzed formula.

**Comments:** Different mechanisms involved in food allergy were clearly shown through the presentation of this case. It began with a typical history of allergic eosinophilic gastroenterocolitis, with delayed symptoms of colic, vomiting, irritability and failure to thrive. After that, the evaluation demonstrates immediate reactions, involving multiple organs, including severe systemic reaction. Soy formula is usually well tolerated in most cases of IgE-mediated cow's milk allergy, but extensively hydrolysed formulae are better choices for substitution, despite its high cost.

*Rev. bras. alerg. imunopatol. 2005; 28(2):118-120* food allergy, cows milk, children, IgE, specific IgE, oral provocation test.

de broncodilatador para alívio. Refere ter apresentado cianose e intervenção em unidade de emergência (adrenalina e oxigenoterapia), após ingestão acidental de LV. A mãe fora orientada a suspender LV e derivados de sua dieta.

Aos oito meses de vida ao tentar-se introduzir fórmula de soja na dieta, houve episódio de broncoespasmo intenso, minutos após a ingestão e o paciente foi novamente atendido em serviço de emergência. Após esse episódio, foi prescrita fórmula protéica de soja extensamente hidrolisada. Desde então, não houve ocorrência de outras reações sistêmicas. Em ocasiões de ingestão acidental de LV ou derivados, a criança ainda apresentava diarreia imediata, que persistia por dois a três dias. Houve recuperação na curva de crescimento e estatura.

O irmão mais velho do paciente apresentou quadro semelhante quando lactente (vômitos e diminuição do ganho ponderal), enquanto em uso de LV ou fórmulas de soja. Atualmente tolera todos os alimentos. Os pais negam doenças atópicas. Esquema vacinal completo para idade.

Ao exame físico, a criança apresentava-se em bom estado geral, corada, sem lesões cutâneas e com estatura e peso entre os percentis 25 e 50.

\*Pós-graduanda da Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia do Departamento de Pediatria da Universidade Federal de São Paulo - SP

### Avaliação laboratorial

Na primeira avaliação, aos dois anos de idade, não foi realizada qualquer investigação laboratorial. O paciente foi submetido a teste cutâneo de hipersensibilidade imediata (LV, caseína,  $\alpha$ -lactoalbumina,  $\beta$ -lactoglobulina, soja, trigo, amendoim, castanhas, peixes, frutos do mar) que revelou pápula com diâmetro médio de 8mm para as proteínas totais de LV e 6 mm para a soja. Os outros alimentos testados: frutas e vegetais *in natura* mostraram-se negativos. O controle positivo (histamina) revelou pápula com diâmetro médio de 4mm, e com o controle negativo (solução salina) não foi observada reação cutânea.

Para estabelecer corretamente a persistência ou a indução de tolerância no curso da doença, foi indicado um teste de provocação oral, duplo-cego e controlado por placebo, padrão ouro no diagnóstico das alergias alimentares. O LV, em pó, foi mascarado em uma papa à base de polpa de maçã, sem aditivos, e oferecido em doses crescentes e intervalos regulares, sob supervisão médica. A criança não apresentou qualquer reação quando em contato com a mesma polpa de maçã misturada com placebo (farinha de milho). No entanto, após 25 minutos do início do teste utilizando a mistura contendo LV, a criança manifestou edema perilabial e periorbital, seguidos de diarreia profusa. O teste foi interrompido e o diagnóstico, mantido. Diante do resultado positivo no teste de provocação com LV, a família não consentiu que se realizasse o teste com soja.

### Discussão

É indiscutível a permanência da hipersensibilidade, pelo menos ao LV, na criança investigada. O que nos chama mais à atenção, é a heterogeneidade de mecanismos imu-

nológicos envolvidos na história de alergia desse paciente. Por um lado, sintomas de diarreia e vômitos tardios, irritabilidade e cólicas abdominais, e por outro, reações graves e imediatas, respiratórias, cutâneas e gastrointestinais. O diagnóstico inicial provável deste paciente, apesar de não termos biópsias (gástrica, intestinal) para confirmá-lo seria o de gastroenterocolite eosinofílica alérgica (GEA). Aos dois anos de idade, no entanto, a característica imediata dos sintomas traduz uma típica hipersensibilidade mediada por IgE. Desse modo, verificamos neste paciente manifestações gastrointestinais mistas (mediadas e não-mediadas por IgE).

Essas manifestações mistas são representadas pelas esofagites (EEA), gastrites (GaEA) e gastroenterocolites (GEA) eosinofílicas alérgicas. Caracterizam-se por infiltração eosinofílica, localizada (EEA, GaEA) ou difusa (GEA) e grande variedade de sintomas gastrointestinais associados. A eosinofilia em sangue periférico está presente em até 50% dos pacientes. Embora os linfócitos T desses pacientes secretem quantidade aumentada de interleucinas (IL) 4 e IL-5, o mecanismo exato dessas doenças permanece incerto. Mecanismos imunológicos mediados e não mediados por IgE parecem estar envolvidos<sup>1</sup>.

Na GEA, a eosinofilia tecidual pode acometer diferentes camadas da mucosa, estendendo-se desde a boca até o ânus<sup>2</sup>. Os sintomas mais comuns da GEA incluem cólicas abdominais, sensação de empachamento, diarreia, perda de peso, disfagia e vômitos. A hipoalbuminemia pode estar presente. Em até 50% dos casos, há história familiar de atopia. De acordo com a distribuição dos eosinófilos através das camadas da mucosa, a GEA pode ser classificada em três categorias, com manifestações clínicas variáveis (tabela 1).

**Tabela 1** - Classificação das gastroenterocolites eosinofílicas alérgicas (GEA).

Mucosa	Forma mais comum. Infiltração de eosinófilos na mucosa; afeta qualquer porção do trato gastrointestinal (TGI). Infiltração no antro ou intestino delgado resulta em náuseas, vômitos e dores epigástricas.
Muscular	Caracterizada pela infiltração eosinofílica nas camadas musculares do intestino, associado com estenose ou obstrução do TGI, sem ascite; manifesta-se através dos sintomas de obstrução gastrointestinal ou dismotilidade, com vômitos, dores abdominais e retardo no esvaziamento gástrico.
Subserosa	Forma mais rara de GEA. Infiltração eosinofílica na camada serosa associada a ascites eosinofílicas.

O diagnóstico de GEA deve ser considerado em todos os pacientes com história de vômitos, dores abdominais, diarreia, anemia, hipoalbuminemia e/ou falha no ganho pên-dente-estatural, associada à presença de eosinófilos no TGI. No entanto, deve-se ter consciência que muitas outras doenças podem levar ao infiltrado de eosinófilos no TGI (tabela 2).

**Tabela 2** - Causas de infiltração eosinofílica no TGI

Parasitoses
Doença inflamatória intestinal
Neoplasias
Doença granulomatosa crônica
Colagenoses
Vasculites
Síndrome da hipereosinofilia

As GEAs podem iniciar suas manifestações desde os primeiros meses de vida até a adolescência. Os testes cutâneos de hipersensibilidade imediata possuem baixa especificidade (menos de 50%) para os alimentos relacionados. Biópsia e dietas de restrição são de grande valia na investigação e acompanhamento, mas o teste de provocação

oral é o único recurso totalmente confiável para se estabelecer a relação entre determinado alimento e a manifestação dos sintomas<sup>3</sup>.

Cerca de 50% dos pacientes respondem bem à eliminação do(s) alimento(s) responsável(is) da dieta, e apresentam excelente resposta aos hidrolisados protéicos. Nos casos mais graves, com queda importante do ganho pên-dente-estatural, diarreias profusas e hipoalbuminemia, a administração de corticosteróide por via oral é uma boa alternativa. A história natural da doença é tipicamente prolongada<sup>4</sup>.

Nas alergias alimentares mediadas por IgE, ao contrário do que se observa com as alergias mistas ou não mediadas por IgE, o número de alimentos envolvidos é muito baixo e em sua maioria único. Em alguns casos, a lista dos alimentos responsabilizados pode aumentar devido à reatividade cruzada entre plantas e alimentos estruturalmente semelhantes. Esta tem sido a principal razão para a "alergia a múltiplos alimentos".

O caso em questão mostra claramente reações alérgicas mediadas por IgE para LV e soja, altamente sugestivas pela história, corroborado pelo teste cutâneo e confirmado pelo teste de provocação oral (LV). A fórmula de soja é, geralmente, uma opção conveniente para os casos de aler-

gia ao LV mediados por IgE, contando inclusive com a suplementação de cálcio em alguns dos produtos no mercado. Cerca de 15% destes pacientes, no entanto, pode desenvolver sensibilização também às proteínas da soja, o que excluiria seu uso<sup>5</sup>.

A preocupação maior com os pacientes com quadros de alergia alimentar mediada por IgE é a intensidade e repercussão sistêmica de suas manifestações. Quadros fatais conseqüentes à anafilaxia por alimento têm sido relacionados a pacientes com asma, a demora na administração de adrenalina intramuscular, adolescência e história prévia de reação grave<sup>6</sup>.

As fórmulas hipoalergênicas disponíveis são processadas a partir da hidrólise de diferentes tipos de proteínas: caseína/proteínas do soro de leite bovino ou soja. Apesar das fórmulas de aminoácidos constituírem a única forma de perda total de alergenicidade, as fórmulas protéicas extensamente hidrolisadas são toleradas por até 90% dos pacientes sensíveis ao LV e/ou soja<sup>7</sup>.

O maior problema no Brasil é o alto custo de todas as opções para substituição do LV/soja.

## Referências

1. Sampson H.A., Anderson J.A. Summary and Recommendations: Classification of Gastrointestinal Manifestations Due to Immunologic Reactions to Foods in Infants and Young Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30:S87-S94.
2. Moon A, Kleinman RE. Allergic gastroenteropathy in children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995;74:5-9.
3. Sicherer S.H. Clinical Aspects of Gastrointestinal Food Allergy in Childhood. *Pediatrics* 2003;111:1609-1616.
4. Sampson H.A., Anderson J.A. Summary and Recommendations: Classification of Gastrointestinal Manifestations Due to Immunologic Reactions to Foods in Infants and Young Children- *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30:S87-S94.
5. Zeiger RS, Sampson HA, Bock SA, Burcks AW Jr., Harden K, Noone S et al. Soy allergy in infants and children with IgE-associated cow's milk allergy. *J Pediatr* 1999;134:614-622.
6. Sampson HA, Mendelson LM, Rosen JP. Fatal and near-fatal anaphylactic reactions to foods in children and adolescents. *N Engl J Med* 1992;327: 380-384.
7. Businco L, Dreborg S, Einarsson R, Giampietro PG, Host A, Keller KM et al. Hydrolyzed cow's milk formulae. Allergenicity and use in treatment and prevention. An ESPACI position paper. *Pediatr Allergy Immunol* 1993; 4: 101-11.

## Correspondência:

Renata R. Cocco  
Rua dos Otonis, 725 - Vila Clementino  
04025-002 - São Paulo - SP  
Fone. 0XX-11-5579.1590

## **Respostas corretas dos testes sobre Educação Médica Continuada publicados na revista da SBAI volume 28, nº 1, 2005, páginas 61 e 62.**

**Página 61** – Espectro clínico e defeitos genético-moleculares de pacientes com doença granulomatosa:

Respostas corretas: 1) d; 2) c; 3) d; 4) a; 5) d.

**Página 62** - Sibilância persistente em lactente:

Respostas corretas: 1) d; 2) a; 3) b.