



CASO CLÍNICO

Alergia às proteínas do leite de vaca em adolescente com anafilaxia: uma opção terapêutica inovadora

Mariana Couto*, Graça Sampaio, Susana Piedade e Mário Morais de Almeida

Centro de Imunoalergologia, Hospital CUF Descobertas, Lisboa, Portugal

Recebido a 27 de dezembro de 2010; aceite a 13 de fevereiro de 2011
Disponível na Internet a 27 de julho de 2012

PALAVRAS-CHAVE

Alergia;
Adolescente;
Anafilaxia;
Indução de
tolerância;
Leite de vaca

KEYWORDS

Allergy;
Adolescent;
Anaphylaxis;
Tolerance induction;
Cow's milk

Resumo A alergia às proteínas do leite de vaca (APLV) é uma patologia cada vez mais prevalente e com duração mais prolongada. A dieta de evicção é muitas vezes difícil, sendo frequentes as reações adversas por ingestão de alérgeno oculto. Reportamos o caso clínico de um adolescente com antecedentes de APLV de longa duração, com clínica de vários episódios de anafilaxia por ingestão de leite de vaca (LV) como alérgeno oculto, submetido com sucesso a protocolo de indução de tolerância ao LV, tendo-se alcançado uma dose diária de 200 ml, permitindo uma dieta livre. Este procedimento, realizado em centros especializados e por equipas experientes, constitui uma estratégia terapêutica inovadora, nomeadamente em casos de APLV grave, influenciando a história natural da doença e prevenindo a ocorrência de acidentes, possibilitando assim uma melhoria significativa da qualidade de vida. É importante a sua divulgação para que sejam oferecidas a estes doentes as melhores opções de tratamento.

© 2010 Sociedade Portuguesa de Gastrenterologia. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

Cow's milk allergy in an adolescent with anaphylaxis: A new therapeutic option

Abstract Cow's milk allergy (CMA) is an increasingly prevalent disease, with longer duration. The elimination diet is often difficult and so adverse reactions by ingestion of hidden allergen are common. We report the case of an adolescent with a history of severe CMA, with several episodes of anaphylaxis after accidental ingestion of cow's milk (CM), successfully submitted to a CM tolerance induction protocol, reaching a daily dose of 200 ml, which allowed a free diet. Applied by experienced staff in specialized medical centers, this seems to be an innovative therapeutic strategy also in severe cases of CMA, modifying its natural history and conferring protection against hidden allergen ingestion, allowing a significant improvement in quality of life. Its disclosure is important so that the best treatment options are offered to these patients.

© 2010 Sociedade Portuguesa de Gastrenterologia. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: marianafercouth@gmail.com (M. Couto).

Introdução

As reações adversas a alimentos dividem-se em 2 tipos: as de causa alérgica, mediadas por mecanismos imunológicos nos quais pode participar ou não a IgE (alergia alimentar IgE ou não-IgE mediada), e as devidas a outras formas de hipersensibilidade / intolerância; esta última inclui as causas metabólicas/enzimáticas, farmacológicas, tóxicas e idiopáticas¹. Nas últimas décadas, a alergia alimentar tem assumido uma prevalência e gravidade crescentes, estimando-se que atinja atualmente 5% das crianças com menos de 5 anos e 4% dos adolescentes e adultos². A apresentação clínica é variável, podendo ocorrer manifestações mucocutâneas, respiratórias, gastrintestinais e, em alguns casos, anafilaxia. As manifestações gastrintestinais são comuns² (vômitos, diarreia, esofagite e gastroenterite eosinofílica, proctocolite alérgica) e entram no diagnóstico diferencial com outros distúrbios deste foro, impondo em muitos casos o apoio do gastroenterologista. Trata-se atualmente de uma patologia relativamente à qual, para além da evicção alérgica, as opções terapêuticas específicas são muito limitadas. A possibilidade de uma abordagem ativa, para induzir a tolerância alimentar, tem sido empreendida com sucesso variável³⁻⁵.

Nos primeiros anos de vida, a alergia às proteínas do leite de vaca (APLV) afeta cerca de 2,5% das crianças e, considerando as formas IgE (cerca de 60%) e não-IgE mediadas, constitui a alergia alimentar mais comum em idade pediátrica⁶. Na maioria das crianças é ultrapassada até à idade escolar, mas uma percentagem considerável mantém a clínica durante a segunda década de vida^{6,7}. O tratamento convencional da APLV consiste na evicção das proteínas do leite de vaca (LV), para além da resolução dos episódios agudos.

Nos casos de APLV persistente grave, o prognóstico é menos favorável e a probabilidade de acidentes por exposição a alérgeno oculto é elevada, com uma prevalência anual que pode chegar a 20% dos doentes⁶.

Torna-se essencial, portanto, a identificação de uma alternativa terapêutica, o que justifica o forte empenhamento na investigação de indução de tolerância alimentar ao LV³⁻⁵.

Caso clínico

Adolescente do sexo masculino, 16 anos de idade, com antecedentes familiares de atopia (mãe) e pessoais de asma intermitente e rinite alérgica persistente moderada (sem terapêutica preventiva), e urticária ao frio, encontrando-se sensibilizado a pólenes de gramíneas e de oliveira e a ácaros do pó doméstico. No 1.º ano de vida foi-lhe diagnosticada APLV, tendo sido seguido em consulta de Imunoalergologia, onde terá sido recomendada a evicção de proteínas de LV e proposta alimentação com soja. Nos últimos anos acabou por abandonar a referida consulta, referindo como motivo o desânimo e a ausência de alternativas terapêuticas.

Em fevereiro de 2010, no bar do nosso hospital, poucos minutos após ingerir um folhado de salsicha que desconhecia conter queijo, teve uma reação anafilática (urticária generalizada, dificuldade respiratória e tonturas, sem perda do conhecimento). Não era portador de

dispositivo para autoadministração de adrenalina. Foi transportado ao Serviço de Urgência onde foi tratado com adrenalina e metilprednisolona, com resolução do quadro em 6 horas. Foi referenciado à consulta de Imunoalergologia da nossa Unidade, referindo ter tido várias reações anafiláticas com alérgeno oculto na adolescência, que motivaram internamentos. Foi-lhe prescrito corticoide nasal para controlo da rinite, esquema de crise de asma com agonista beta-2 de curta ação inalado e esquema terapêutico em caso de anafilaxia por contacto accidental com LV (dispositivo para autoadministração de adrenalina, anti-histamínico e corticoide sistémico).

Em março de 2010 apresentava IgE específicas (ImmunoCAP®, Phadia, Uppsala, Suécia) positivas para LV (59,8 KU/L), caseína (53,3 KU/L), α -lactoalbumina (6,92 KU/L) e β -lactoglobulina (0,87 KU/L) (valores normais < 0,10 KU/L), assim como testes cutâneos com extratos comerciais (Laboratórios Leti, Madrid, Espanha) positivos para LV (6 mm de pápula média), caseína (8 mm), α -lactoalbumina (11 mm) e β -lactoglobulina (7 mm). Nessa altura, considerando o quadro clínico, e após explicação detalhada dos riscos e das vantagens do procedimento, é proposto ao adolescente e à família iniciar um protocolo de indução de tolerância às proteínas do LV (detalhado na tabela 1).

Foi recomendada a ingestão diária das doses de manutenção, sempre após a refeição e sem exercício físico vigoroso nas 2 horas subsequentes. Cerca de 5 dias após ter iniciado a dose de 100 ml 2 vezes por dia (3.ª visita), manifestou dor abdominal tipo cólica, reprodutível, imediatamente após a toma da manhã, acompanhada de vômito e dispneia que resolveu com salbutamol. Contactou a equipa médica e foi-lhe dada indicação para reduzir a dose para metade, que manteve sem mais intercorrências até à visita seguinte.

Não se verificaram mais intercorrências significativas até ao final do protocolo, cumprindo atualmente uma dieta sem restrições, com indicação para manter ingestão diária mínima de 200 ml de LV. Tem programadas consultas trimestrais. Em novembro de 2010 repetiu estudo analítico que evidenciou diminuição das IgE específicas para LV (25,8 KU/L) e caseína (35,4 KU/L) e elevação da IgE específica para α -lactoalbumina (23,2 KU/L) e β -lactoglobulina (1,76 KU/L).

Discussão

Os mecanismos imunológicos implicados no aparecimento da alergia alimentar ainda não estão totalmente esclarecidos, embora provavelmente resulte de uma ausência de tolerância oral, ou seja, a inexistência de uma resposta ativa do sistema imunitário a um antígeno apresentado pela mucosa gastrointestinal. Nos doentes alérgicos, porém, essa resposta pode ocorrer naturalmente ou ser induzida. São vários os mecanismos responsáveis pela aquisição de tolerância, nomeadamente a indução de anergia clonal, a deleção clonal das células efectoras e a supressão celular ativa. Os 2 primeiros mecanismos justificariam a aquisição de tolerância favorecendo a alergia (intervenção de citocinas solúveis ou por interação entre recetores da célula T e das células apresentadoras de antígeno – CD80 e CD86) ou da deleção de clones de células T antígeno-específicas

Tabela 1 Protocolo de indução de tolerância ao leite de vaca utilizado

1. ^a visita (12/5/2010)	2. ^a visita (2/6/2010)	3. ^a visita (23/6/2010)	4. ^a visita (2/8/2010)	5. ^a visita (18/8/2010)	6. ^a visita (29/9/2010)
Intervalo entre doses: 20 a 30 minutos			Intervalo entre doses: 20 a 120 minutos		
1 gota SL	1 ml PO (no domicílio)	25 ml PO (no domicílio)	50 ml PO (no domicílio)	75 ml PO (no domicílio)	100 ml PO (no domicílio)
2 gotas SL	1 ml PO	25 ml PO	50 ml PO	100 ml PO ^c	100 ml PO
4 gotas SL	2 ml PO	50 ml PO	50 ml PO		(intervalo 2 horas)
0,1 ml PO	2,5 ml PO	50 ml PO			200 ml PO
0,25 ml PO	5 ml PO				
0,25 ml PO	10 ml PO				
0,25 ml PO	10 ml PO				
0,5 ml PO	20 ml PO				
0,5 ml PO	25 ml PO				
1 ml PO					
1 ml PO					
Dose de manutenção^a	Dose de manutenção^a	Dose de manutenção^a	Dose de manutenção^a	Dose de manutenção^a	Dose de manutenção^a
1 ml 2xdia	25 ml 2xdia	100 ml 2xdia ^b	75 ml 2xdia	100 ml 2xdia	200 ml dose única ... Dieta livre

min: minutos; PO: administração via oral; SL: sublingual.

^a As doses de manutenção foram cumpridas no domicílio.

^b Cerca de 5 dias após ter iniciado a dose de 100 ml 2 vezes por dia, iniciou dor abdominal tipo cólica imediatamente após a toma da manhã, acompanhadas de vômito e dificuldade respiratória que resolveu com salbutamol; contactou a equipa médica e foi-lhe dada indicação para reduzir a dose para metade, não havendo mais intercorrências até à visita seguinte em 2/8/2010.

^c Cerca de 1 hora depois desenvolveu dor abdominal tipo cólica, ligeira, que remitiu sem terapêutica.

(por apoptose), ocorrendo quando o organismo se encontra exposto a elevadas concentrações de antígeno. O último, com indução de células T reguladoras produtoras de citocinas anti-inflamatórias, corresponderia à exposição mantida a baixas concentrações de antígeno.

O LV contém numerosas proteínas das quais 8 têm potencial alergénico, sendo as caseínas (Bos d 8) e as β -lactoglobulinas (Bos d 5) as mais frequentemente responsáveis pela ocorrência de APLV⁸.

As formas IgE-mediadas constituem mais de metade dos casos de APLV⁶, apresentando-se habitualmente por sintomatologia (tabela 2) imediata, poucos minutos após a ingestão, com quadros que variam desde apenas sintomas cutâneos (urticária, angioedema) ou gastrintestinais (vômitos, dor abdominal, diarreia), até quadros de anafilaxia potencialmente fatais², mesmo com ingestão de pequenas doses⁹.

Dos doentes com APLV, 18 a 50% desenvolvem alergias a outros alimentos^{6,10,11}, 32 a 41% desenvolvem asma, 20% eczema atópico e 20 a 31% rinoconjuntivite¹⁰, como é o caso do doente que reportamos. Muito embora no passado se acreditasse que o prognóstico era favorável, destacamos que os dados mais recentes revelam uma tendência para duração mais prolongada, reportando uma taxa de resolução da APLV IgE-mediada de 64% aos 12 anos e de 79% aos 16 anos⁷, sendo a caseína o alergénio mais associado a esta persistência⁷.

Tradicionalmente, a estratégia de abordagem adotada tem sido a dieta de evicção e o tratamento dos episódios acidentais, com base na justificativa teórica de que a ausência de exposição determinaria a deleção da memória

imunológica. Esta abordagem, contudo, não assegura níveis aceitáveis de controlo do risco de ingestão dos alergénios na forma oculta, com consequente ocorrência de reações, face à enorme variedade de produtos alimentares processados e em diferentes situações, apesar do Decreto-Lei n.º 126/2005 ter vindo a alterar significativamente a legislação da rotulagem ao introduzir o conceito de alimentos com potencial alergénico *maior* de referência obrigatória nos rótulos. Neste cenário de pluralidade de fatores não controláveis potenciadores da ocorrência de reações adversas, com índices de gravidade elevados, como documentado no presente caso clínico, tendência para duração mais prolongada, e o forte impacto na qualidade de vida dos doentes e suas famílias, justifica-se ponderar uma alternativa.

Pensando nos mecanismos primários de tolerância que ocorrem após a exposição a alergénios alimentares, pode-se conceber que, utilizando a mesma metodologia é possível induzir secundariamente o estado de tolerância em indivíduos que a perderam ou que nunca adquiriram este estado de normalidade. Com o objetivo de induzir tolerância e reproduzir o processo natural mais fisiológico, o alergénio implicado deve ser preferencialmente apresentado, no caso dos alergénios alimentares, no tubo digestivo, por via oral ou sublingual.

A indução de tolerância às proteínas do LV tem sido investigada em vários centros, com diferentes protocolos e resultados bastante díspares¹²⁻¹⁷. Atualmente, as metodologias são ainda muito variáveis, sobretudo na fase de indução, em que nos protocolos convencionais há aumentos

Tabela 2 Manifestações clínicas de alergia alimentar, de acordo com o mecanismo imunológico subjacente

IgE mediada	Mediada por IgE e células	Mediada por células
<u>Manifestações mucocutâneas</u>	<u>Manifestações mucocutâneas</u>	<u>Manifestações mucocutâneas</u>
Urticária	Eczema atópico	Dermatite de contacto
Angioedema	<u>Manifestações gastrointestinais</u>	Dermatite herpetiforme
<u>Manifestações gastrointestinais</u>	Esofagite eosinofílica	<u>Manifestações gastrointestinais</u>
Síndrome de alergia oral	Gastreenterite eosinofílica	Enterocolite
Náuseas / Vômitos	<u>Manifestações respiratórias</u>	Proctocolite
Dor abdominal	Asma	Enteropatia
Diarreia		
<u>Manifestações respiratórias</u>		
Rinoconjuntivite		
Asma		
<u>Manifestações generalizadas</u>		
Anafilaxia		

de dose diários ou a intervalos de poucas semanas, enquanto nos protocolos rápidos (*rush*) os aumentos de dose ocorrem em intervalos de minutos a horas; existem também protocolos mistos. A ocorrência de efeitos secundários tem sido a regra nos protocolos orais rápidos^{12,13}. Por outro lado, a duração dos protocolos convencionais é extremamente longa¹⁴, tratando-se portanto de uma terapêutica morosa e que consome muito tempo, para doentes e médicos.

A administração de anticorpos monoclonais como terapêutica coadjuvante, tal como no caso da dessensibilização a aeroalergénios com Omalizumab, foi também já investigada no contexto de indução de tolerância alimentar, tendo apresentado bons resultados¹⁸. Porém, o inovador protocolo misto que desenvolvemos¹⁹, com uma fase de indução rápida seguida de uma abordagem um pouco mais lenta, com via de administração sub-lingual e oral, usando como extrato alergénico o LV em natureza não-diluído, mas prevendo adaptações de doses, tem revelado excelente eficácia (com aquisição de tolerância para 200 ml de LV em menos tempo) e segurança mesmo em quadros com clínica de anafilaxia grave e sem necessidade de terapêutica imunológica coadjuvante, independentemente dos níveis das IgEs específicas, tal como ocorreu no caso em discussão, não tendo estas valor preditivo do sucesso do protocolo; no acompanhamento deste caso observou-se a redução imediata das IgEs específicas para LV e caseína, mas com subida da IgE específica para α -lactoalbumina e β -lactoglobulina.

Este procedimento, realizado em centros especializados e por equipas médicas experientes, com doentes e famílias esclarecidos e francamente motivados, afigura-se como uma estratégia terapêutica inovadora em casos de APLV IgE-mediada, constituindo a única possibilidade de modificar a história natural desta patologia comprovada por estudo controlados¹⁵⁻¹⁷, e conferindo proteção relativamente à ingestão inadvertida, nomeadamente na forma de alergénio oculto, o que permite uma melhoria significativa da qualidade de vida destes doentes e dos seus familiares.

Durante a realização dos protocolos alguns fatores associam-se a um risco aumentado de reações para doses previamente toleradas; o esforço físico intenso, podendo associar-se a um processo de anafilaxia induzida pelo exercício dependente da ingestão do alimento, tem sido, na nossa experiência, o mais comum¹⁹. Esta possibilidade justifica

que os doentes com história de anafilaxia continuem a ser portadores de dispositivo para autoadministração de adrenalina, mesmo após conclusão do protocolo. Especialmente na fase de indução, a administração do alergénio não deverá ser feita em jejum¹⁹. A terapêutica antialérgica indicada para o controlo das patologias coexistentes deverá ser mantida durante todo o protocolo.

Por fim, salienta-se que os dados disponíveis até à data não permitem estabelecer que a tolerância adquirida desta forma seja duradoura, pelo contrário, os estudos apontam para a dependência da ingestão sustentada do LV, podendo a sua interrupção levar à regressão do estado de tolerância alcançado^{17,19,20}.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Bibliografia

- Johansson SGO, Hourihane JOB, Bousquet J, Brujinzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, et al. A revised nomenclature for allergy - An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy*. 2001;56:813-24.
- Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, et al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Report of the NIAID-Sponsored Expert Panel. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126:S1-58.
- Oliveira S, Câmara R, Marques S. Indução de tolerância a alimentos - Ficção ou realidade? *Rev Port Imunoalergologia*. 2005;13:347-56.
- Patriarca G, Nucera E, Pollastrini E, Roncallo C, De Pasquale T, Lombardo C, et al. Oral specific desensitization in food-allergic children. *Dig Dis Sci*. 2007;52:1662-72.
- Nowak-Węgrzyn A, Fiochi A. Is oral immunotherapy the cure for food allergies? *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2010;10:214-9.
- Sampson HA, Burks AW. Adverse Reactions to Foods. In: Adkinson NF, Bochner BS, Busse WW, Holgate ST, Lemanske Jr RF, Simons ER, editores *Middleton's allergy: principles and practice*. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2008. p. 1433-66. Cap. 65.
- Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, Wood RA. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120:1172-7.
- Wal JM. Cow's milk allergens. *Allergy*. 1998;53:1013-22.

9. Sampson HA. Fatal food-induced anaphylaxis. *Allergy*. 1998;53:125–30.
10. Santos A, Dias A, Pinheiro JA. Predictive factors for the persistence of cow's milk allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010;21:1127–34.
11. Host A. Clinical course of cow's milk protein allergy and intolerance. *Pediatr Allergy Immunol*. 1998;9(s11):48–52.
12. Staden U, Rolinck-Werninghaus C, Brewe F, Wahn U, Niggemann B, Beyer K. Specific oral tolerance induction in food allergy in children: efficacy and clinical patterns of reaction. *Allergy*. 2007;62:1261–9.
13. Martorell-Aragonés A, Félix Toledo R, Cerdá Mir JC, Martorell Calatayud A. Oral rush desensitization to cow milk. Following of desensitized patients during three years. *Allergol Immunopathol*. 2007;35:174–6.
14. Meglio P, Bartone E, Plantamura M, Arabito E, Giampietro PG. A protocol for oral desensitization in children with IgE-mediated cow's milk allergy. *Allergy*. 2004;59:980–7.
15. Longo G, Barbi E, Berti I, Meneghetti R, Pittalis A, Ronfani L, et al. Specific oral tolerance induction in children with very severe cow's milk-induced reactions. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121:343–7.
16. Skripak JM, Nash SD, Rowley H, Brereton NH, Oh S, Hamilton RG, et al. A randomized double-blind, placebo-controlled study of milk oral immunotherapy for cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122:1154–60.
17. Meglio P, Giampietro PG, Gianni S, Galli E. Oral desensitization in children with immunoglobulin E-mediated cow's milk allergy - follow-up at 4 yr and 8 months. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008;19:412–9.
18. Noh G, Lee SS. A pilot study of interferon-gamma-induced specific oral tolerance induction (ISOTI) for immunoglobulin E-mediated anaphylactic food allergy. *J Interferon Cytokine Res*. 2009;29:667–75.
19. Piedade S, Morais-Almeida M. Indução de tolerância em alergia alimentar. In: Castro FFM, Galvão CES, editores *Imunoterapia*. 1ª edição São Paulo: Editora Manole Lda; 2011. p. 125–47. Cap. 10.
20. Rolinck-Werninghaus C, Staden U, Mehl A, Hamelmann E, Beyer K, Niggemann B. Specific oral tolerance induction with food in children: transient or persistent effect on food allergy? *Allergy*. 2005;60:1320–2.