

# A tropomiosina como um panalergénio: Revisão

## *Tropomyosin as a panallegen: Review*

Data de receção / Received in: 10/03/2016

Data de aceitação / Accepted for publication in: 08/06/2016

Rev Port Imunoalergologia 2016; 24 (3): 143-153

Joana Cosme<sup>1</sup>, Amélia Spínola Santos<sup>1</sup>, Manuel Pereira Barbosa<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte, Lisboa, Portugal

<sup>2</sup> Clínica Universitária de Imunoalergologia, Faculdade de Medicina de Lisboa, Lisboa, Portugal

### RESUMO

A tropomiosina é um panalergénio envolvido em reações de reatividade cruzada essencialmente entre espécies de invertebrados, sendo particularmente importante, em termos epidemiológicos, a reatividade cruzada entre os ácaros do pó doméstico e os crustáceos. Tendo por base uma revisão bibliográfica sobre o tema da hipersensibilidade à tropomiosina, apresenta-se uma descrição da estrutura e da função desta proteína; de seguida enumeram-se as várias tropomiosinas referidas na literatura e indica-se o grau de homologia existente entre a tropomiosina do camarão e as tropomiosinas de outras fontes alergénicas. Neste trabalho faz-se ainda uma revisão dos principais estudos sobre a prevalência de sensibilização à tropomiosina onde se verifica que a percentagem de sensibilização à tropomiosina varia de acordo com a fonte proteica e região geográfica consideradas. Por último, descrevem-se os resultados de alguns trabalhos que destacam a importância da utilização da IgE específica para a tropomiosina como uma ferramenta diagnóstica adicional, *in vitro*, no diagnóstico de alergia ao camarão.

**Palavras-chave:** Panalergénio, reatividade cruzada, sensibilização, tropomiosina, valor diagnóstico.

## ABSTRACT

*Tropomyosin is a panallergen involved in cross-sensitivity reactions between, invertebrates, being of particular epidemiological importance, the cross-reactivity between house dust mites and crustaceans. Based on a literature review about tropomyosin hypersensitivity, firstly there is made a description of the structure and function of this protein and afterwards the tropomyosin allergens described in the literature as well as the degree of homology between the shrimp tropomyosin and tropomyosin from other allergen sources are presented. The results of the main studies about tropomyosin sensitization prevalence which shows that tropomyosin sensitization varies according with the protein source and with the geographical area considered are also revised. Finally, there are presented the results of some studies that emphasize the importance of using in vitro determination of tropomyosin specific IgE as an additional diagnostic tool in shrimp allergy diagnosis.*

**Key-words:** Cross-reactivity, diagnosis tool, panallergen, sensitization, tropomyosin.

## INTRODUÇÃO

O termo panalergénio é composto pelo prefixo grego “pan”, que significa todo, e pela palavra alergénio<sup>1</sup>. Assim, refere-se a um grupo de proteínas, amplamente distribuídas pela natureza e que partilham, entre si, semelhanças estruturais e de função. Os panalergénios são alergénios de reatividade cruzada, mediada pela IgE, entre uma grande variedade de fontes alergénicas relacionadas ou não entre si<sup>2,3,4,5</sup>.

Na base destes fenómenos de reatividade cruzada parece estar a homologia estrutural entre as moléculas<sup>2,3</sup>. São exemplos de panalergénios as profilinas, as polcalcinas, as proteínas transportadoras de lípidos (LTP), as tropomiosinas<sup>2,3</sup>, entre outros.

As tropomiosinas são proteínas estruturais presentes em todas as células eucarióticas e que fazem parte da constituição dos ácaros, dos moluscos, dos insetos e dos nemátodos<sup>6</sup>.

A tropomiosina é reconhecida como alergénio *major* do camarão há mais de duas décadas, existindo trabalhos publicados desde 1981<sup>7</sup>. Em 1994, Witteman *et al*<sup>8</sup> descreveu a tropomiosina como um alergénio dos ácaros do pó doméstico. Atualmente sabe-se que a tropomiosina

faz parte da constituição de todos os invertebrados, sendo que as semelhanças aminoácidas entre as tropomiosinas destes, associadas a idênticas conformações estruturais, parecem estar na base da reatividade cruzada entre os ácaros do pó doméstico e outros invertebrados, como o camarão, o caracol ou a barata, espécies taxonomicamente não relacionadas<sup>4,6</sup>.

## TROPOMIOSINA – ESTRUTURA E FUNÇÃO

A tropomiosina pertence a uma família de proteínas altamente conservadas durante a evolução das espécies, com elevada estabilidade térmica, resistentes ao pH gástrico e às peptidases gastroentéricas e está presente quer nas células musculares quer nas não musculares dos vertebrados e dos invertebrados<sup>5,9</sup>.

A tropomiosina dos vertebrados não é alergénica, pelo contrário, nos invertebrados, como nos crustáceos (como o camarão, o caranguejo e a lagosta), nos nemátodos (como no *Anisakis simplex* ou no *Ascaris lumbricoides*), nos aracnídeos (como os ácaros), nos insetos (como na barata) ou nos moluscos (como a lula, o caracol, o mexilhão e a ostra) é alergénica<sup>4,9,10</sup>. Estes invertebrados pertencem

Quadro I. Classificação taxonómica<sup>11,12,13</sup>

Subreino	Filo	Subfilo	Classe	Exemplos
Eumetazoa	Mollusca		Bivalvia	berbigão, mexilhão, ostra, vieira
			Cephalopoda	choco, polvo, lula
			Gastropoda	abalone, lapa, caracol
	Arthropoda	Crustacea	Malacostraca	lagosta, camarão, caranguejo
			Maxillopoda	perceves
		Hexapoda	Insecta	barata, mosquito, abelha, vespa, tisanuro
		Chelicerata	Arachnida	ácaros, aranhas, escorpiões
	Nematoda		Secernentea	anisakis, oxiuros, lombrigas

ao reino *Animalia* e ao subreino *Eumetazoa*. O Quadro I apresenta, de forma breve, uma classificação taxonómica onde os invertebrados referidos se enquadram.

Estruturalmente a tropomiosina consiste numa molécula composta por duas cadeias paralelas, em alfa hélice, enroladas em torno uma da outra, formando um dímero em espiral<sup>6,10</sup>, sendo o seu peso molecular médio de 37 kDa<sup>5</sup>.

Nas células musculares, a tropomiosina, juntamente com a actina e a miosina, participa na atividade contrátil das células. A função da tropomiosina nas células não musculares não é totalmente conhecida, embora se acredite que participe na regulação da morfologia e motilidade celulares<sup>10</sup>.

Apesar das tropomiosinas serem estruturalmente homólogas entre si, foram identificadas diferentes isoformas desta em diferentes espécies, tecidos e células<sup>6,10</sup>. Por exemplo, no que se refere à tropomiosina do camarão, foram identificadas 8 epitopos em 5 partes distintas da molécula<sup>14</sup>.

## TROPOMIOSINA COMO ALERGÉNIO

Na lista de nomenclatura alérgica da OMS/IUIS<sup>15</sup> (WHO/IUIS Allergen Nomenclature Sub-Committee, dispo-

nível em [www.allergen.org](http://www.allergen.org)) existem, à data da elaboração da presente revisão, 29 referências para a tropomiosina. Para além destas existem, ainda, descritas na literatura, outras tropomiosinas (Quadro 2)<sup>12,13</sup>.

A primeira descrição da tropomiosina como alérgénio *major* do camarão data de 1981 e é feita por Hoffman *et al*<sup>7</sup>. Em 1989, foi identificado na espécie *Penaeus indicus* um alérgénio correspondente a uma proteína resistente ao calor designada por Sa-II, mais tarde renomeada *Pen i I*<sup>16</sup> de acordo com a nomenclatura *standard* dos alérgénios. Em 1993, Daul *et al* demonstraram que o alérgénio *major* do camarão é uma proteína com 36 kDa e que está presente quer no corpo do camarão (cru e cozido) quer no líquido de cozedura do camarão, quando este é cozinhado<sup>17</sup>. Estes achados são corroborados pelos trabalhos de Shanti *et al* (1993)<sup>18</sup> e de Leung *et al* (1994)<sup>19</sup>.

A tropomiosina (*Pen a I*) é o alérgénio *major* do camarão-castanho (*Penaeus aztecus*), estando presente quer nas formas cruas quer nas cozidas do camarão<sup>17</sup> ou no vapor libertado da sua cozedura, estando sensibilizados a esta proteína cerca de 82% dos doentes com alergia ao camarão<sup>10,21,22</sup>.

Outros estudos indicam, ainda, a tropomiosina como um alérgénio presente nos crustáceos e nos moluscos<sup>23,24</sup>. Por exemplo, em 1998 o grupo de Leung *et al* publica

**Quadro 2.** Tropomiosinas alergénicas (Adaptado de [www.allergen.org](http://www.allergen.org))<sup>12,13,15</sup>

Denominação comum	Espécie	Tropomiosina alergénica	Referência
<b>Ácaros</b>			
Ácaro de armazenamento	<i>Blomia tropicalis</i>	Blo t 10	13,15
Ácaro de armazenamento	<i>Chortoglyphus arcuatus</i>	Cho a 10	15
Ácaro do pó da casa	<i>Dermatophagoides farinae</i>	Der f 10	13,15
Ácaro do pó da casa	<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	Der p 10	13,15
Ácaro de armazenamento	<i>Lepidoglyphus destructor</i>	Lep d 10	13,15
Ácaro de armazenamento	<i>Tyrophagus putrescentiae</i>	Tyr p 10	13,15
<b>Cefalópodes</b>			
Lula	<i>Todarodes pacificus</i>	Tod p 1	13,15
<b>Crustáceos</b>			
Camarão-do-mar-do-norte	<i>Crangon crangon</i>	Cra c 1	13,15
Camarão branco	<i>Litopenaeus vannamei</i>	Lit v 1	13,15
Camarão-gigante-de-água-doce	<i>Macrobrachium rosenbergii</i>	Mac r 1	15
Camarão-rei	<i>Melicertus latisulcatus</i>	Mel l 1	15
Camarão	<i>Metapenaeus ensis</i>	Met e 1	13,15
Lagosta-americana	<i>Homarus americanus</i>	Hom a 1	13,15
Camarão-do-Norte	<i>Pandalus borealis</i>	Pan b 1	13,15
Camarão-castanho	<i>Penaeus aztecus</i>	Pen a 1	13,15
Camarão	<i>Penaeus indicus</i>	Pen i 1	13,15
Camarão-tigre-preto	<i>Penaeus monodon</i>	Pen m 1	13,15
Lagosta	<i>Panulirus stimpsoni</i>	Pan s 1	13,15
Caranguejo	<i>Charybdis feriatus</i>	Cha f 1	13,15
Caranguejo-nadador-azul	<i>Portunus pelagicus</i>	Por p 1	13,15
<b>Bivalves</b>			
Ostra	<i>Crassostrea gigas</i>	Cra g 1	13
Vieira	<i>Mimachlamys nobilis</i>	Mim n 1	12,13
Mexilhão	<i>Perna viridis</i>	Per v 1	13
<b>Insetos</b>			
Mosquito-da-febre-amarela	<i>Aedes aegypti</i>	Aed a 10	15
Barata-germânica	<i>Blattella germanica</i>	Bla g 7	13,15
Mosquito	<i>Chironomus kiiensis</i>	Chi k 10	13,15
Tisanuro ("traça-do-papel")	<i>Lepisma saccharina</i>	Lep s 1	13,15
Barata-americana	<i>Periplaneta americana</i>	Per a 7	13,15
<b>Nemátodes</b>			
Anisakis	<i>Anisakis simplex</i>	Ani s 3	13,15
<i>Ascaris lumbricoides</i>	<i>Ascaris lumbricoides</i>	Asc l 3	13,15
<b>Gastrópodes</b>			
Caracol-castanho-de-jardim	<i>Helix aspersa</i>	Hel as 1	13,15
Abalone	<i>Haliotis diversicolor</i>	Hal d 1	12,13
<b>Peixes</b>			
Tilápia-de-moçambique	<i>Oreochromis mossambicus</i>	Ore m 4	13,15

alguns trabalhos onde a tropomiosina é descrita como sendo o alergénio *major* da lagosta (*Pan s I*)<sup>25</sup> e do caranguejo (*Cha f I*)<sup>26</sup>. No caso do caranguejo, de acordo com os autores, a tropomiosina é uma proteína de 34 kDa com elevada homologia com a tropomiosina do camarão *Metapenaeus ensis* (*Met e I*)<sup>25,26</sup>. No que se refere aos moluscos, o papel da tropomiosina também é reconhecido como alergénio, por exemplo na lula (Miyazawa et al 1996)<sup>27</sup>.

Em relação aos cefalópodes, por exemplo, em 2006 Motoyama et al<sup>25</sup> demonstraram que a tropomiosina é, também, o alergénio *major* deste grupo. Para além disto, evidenciaram que as tropomiosinas dos cefalópodes apresentam elevada identidade de sequência (mais de 92 %) entre si, podendo este facto estar na base da reatividade cruzada entre os cefalópodes<sup>28</sup>.

Também Emoto et al (2009)<sup>29</sup> descreveram que a tropomiosina é o alergénio *major* de uma grande variedade de gastrópodes e de bivalves. Para além disto, estes autores corroboraram ainda as conclusões de Lehrer & McCants (1987)<sup>30</sup>, Leung et al (1996)<sup>31</sup> e Motoyama et al (2006)<sup>28</sup> ao defenderem que a tropomiosina participa nos

fenómenos de reatividade cruzada entre estes e entre os cefalópodes e os crustáceos.

Moreno-Escobosa et al (2002)<sup>32</sup> e Marinho et al (2005)<sup>33</sup> descrevem a tropomiosina como o alergénio implicado provavelmente na alergia aos perceves e na reatividade cruzada entre estes crustáceos com os ácaros. Há, ainda, relatos do papel da tropomiosina na alergia aos caracóis<sup>34,35</sup> e na alergia a parasitas, como é o caso do *Anisakis simplex*<sup>36,37</sup>.

Para a classe dos insetos, sabe-se que, por exemplo na barata-americana (*Periplaneta americana*) e na barata-germânica (*Blattella germanica*), as tropomiosinas, respetivamente *Per a 7* e *Bla g 7*, são alergénios importantes na reatividade cruzada com outras espécies<sup>38</sup>. Por exemplo, *Per a 7* com os ácaros<sup>39</sup> e *Per a 7* com o camarão<sup>40</sup>. Os autores descrevem, também, uma homologia na sequência aminoacídica 80%, 81% e 82%, respetivamente entre a tropomiosina *Per a 7* e as tropomiosinas do *Dermatophagoides pteronyssinus*, do *Dermatophagoides farinae* e do camarão *Metapenaeus ensis* (*Met e I*)<sup>39</sup>.

Nos ácaros do pó doméstico, o grupo I0 foi atribuído ao grupo das tropomiosinas alergénicas. Assim, por exem-

**Quadro 3.** Homologia entre algumas tropomiosinas alergénicas e a tropomiosina do camarão *Pen a I* (Adaptado de Bessot et al<sup>6</sup> e Reese et al<sup>10</sup>)

Filo	Classe	Espécie	Tropomiosina alergénica	Homologia	
				Identidade (%)	Similaridade (%)
Artrópodes	Crustáceos	<i>Metapenaeus ensis</i>	<i>Met e I</i>	99%	99%
		<i>Panulirus stimpsoni</i>	<i>Pan s I</i>	98%	98%
		<i>Homarus americanus</i>	<i>Hom a I</i>	98%	98%
	Aracnídeos	<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	<i>Der p I0</i>	81%	89%
		<i>Dermatophagoides farinae</i>	<i>Der f I0</i>	81%	89%
Insectos	<i>Periplaneta americana</i>	<i>Per a 7</i>	82%	90%	
Moluscos	Gastrópodes	<i>Helix aspersa</i>	<i>Hel as I</i>	61%	80%
	Bivalves	<i>Mytilus edulis</i>	<i>Myt e I</i>	57%	75%
	Cefalópodes	<i>Todares pacificus</i>	<i>Tod p I</i>	72-75%	*

Legenda: \*dados não disponíveis.

plo, a tropomiosina do *Dermatophagoides pteronyssinus* é designada *Der p 10*<sup>41,42</sup>. A tropomiosina (*Der p 10*) é um alérgénio *minor* dos ácaros embora se pense que o elevado grau de homologia entre esta e as tropomiosinas do marisco ou dos caracóis possa estar na base de reações alérgicas sistémicas graves<sup>43</sup>.

No Quadro 3 está indicada, de forma resumida, a homologia entre a tropomiosina de algumas espécies com a tropomiosina do camarão (*Pen a 1*). Neste Quadro os autores consideram a identidade (comparação da percentagem de aminoácidos idênticos em ambas as sequências) e a similaridade (comparação da percentagem de aminoácidos que são idênticos ou que pertencem ao mesmo grupo de aminoácidos em ambas as sequências) entre as tropomiosinas<sup>6,10</sup>.

## SENSIBILIZAÇÃO A TROPOMIOSINA

A prevalência de sensibilização à tropomiosina apresenta valores muito distintos na literatura.

No que se refere aos ácaros, as taxas de sensibilização à tropomiosina dos ácaros são, geralmente, baixas, com valores que variam ligeiramente de acordo com a distribuição geográfica. Por exemplo, em 2015, Kim *et al*<sup>43</sup> demonstrou uma prevalência de 8,8% de sensibilização a *rDer p 10* em doentes coreanos alérgicos a ácaros do pó doméstico<sup>43</sup>. Em África as taxas de sensibilização publicadas são, geralmente, mais elevadas. Por exemplo, Westritschnig *et al*, determinaram uma taxa de sensibilização de 55% em doentes do Zimbabué<sup>44</sup>. Na Europa, as taxas de sensibilização *in vitro* são geralmente mais baixas, com valores, por exemplo, de 18% em doentes da Áustria e na Suécia, de 9% e 10%, respetivamente, na França e na Itália<sup>45</sup>, ou de 4,3% na Alemanha<sup>9</sup>. Um trabalho francês, da região de Marselha (Sul de França), de Bronnert *et al*, mostra uma percentagem geral de sensibilização a *rDer p 10* ligeiramente mais elevada, com valor de sensibilização a *Der p 10* de 28% na população estudada (n=123). Estes

autores determinaram percentagens relativas de 30% e 25% respetivamente para as crianças e adultos e demonstraram que, na sua população de doentes com alergia a ácaros, os doentes com níveis mais elevados de IgE específica para *rDer p 10* apresentavam clínica de alergia aos mariscos, ao contrário dos alérgicos a ácaros, com níveis mais baixos de IgE específica para *rDer p 10*<sup>46</sup>.

Em Portugal, Pereira dos Reis *et al* identificaram uma prevalência de sensibilização à tropomiosina do camarão numa amostra de 159 doentes alérgicos a *Dermatophagoides pteronyssinus* e/ou *Dermatophagoides farinae* de 1,9%, de acordo com os valores de IgE específica para tropomiosina (método Immunocap Pharmacia Diagnostics®) em doentes submetidos a imunoterapia a ácaros<sup>47</sup>.

No que se refere ao camarão *Penaeus aztecus*, o único alérgénio *major* identificado é a tropomiosina *Pen a 1*, presente em pelos menos 82% dos doentes com alergia ao camarão<sup>21,22</sup>. Gámez *et al* (2011) confirmaram, num grupo de 18 doentes alérgicos ao camarão, que todos (100%) apresentavam testes cutâneos em picada para camarão e que 98% destes doentes apresentavam IgE específica positiva para *rPen a 1*<sup>48</sup>.

Ayuso *et al*, em 2010, também determinaram uma frequência de sensibilização à tropomiosina do camarão *Litopenaeus vannamei* (*rLit v 1*) de 81%, sendo que a taxa de sensibilização era superior (94%) no grupo das crianças ao dos adultos (61%) com alergia a camarão<sup>49</sup>.

No que se refere a barata, a tropomiosina é considerada um alérgénio *minor* em países como EUA<sup>50</sup> ou Coreia do Sul (taxa de sensibilização a *rBla g 7* de 16,2%)<sup>51</sup>.

No Quadro 4 estão indicados, de forma resumida, os dos estudos referidos, onde se determinou a prevalência de sensibilização a tropomiosina.

Analisando os valores de sensibilização apresentados no Quadro 4 e no que se refere, por exemplo, à fonte alérgica, constata-se que a prevalência de sensibilização a *Der p 10* apresentada nos estudos apresenta valores muito próximos, com exceção do estudo realizado no

Zimbabué onde se identificou uma frequência de sensibilização mais elevada (55%). Esta diferença pode ser justificada não só pelo reduzido tamanho da amostra estudada, como também pelas diferenças geográficas. Já no que se refere aos estudos que consideraram como fonte alergénica o camarão, tanto Gámez *et al*<sup>48</sup> como Ayuso *et al*<sup>49</sup> descrevem nos seus trabalhos frequências de sensibilização similares. Por outro lado, Pereira dos Reis *et al*<sup>47</sup> identifica uma prevalência de apenas 1,9% na população portuguesa. Esta diferença pode dever-se, contudo, ao facto de a amostra considerada neste trabalho ser uma população de doentes com alergia a ácaros submetida a imunoterapia. Importa realçar, todavia, que os autores portugueses demonstraram que a realização de imunoterapia a ácaros não foi fator de risco para aumento da sensibilização a tropomiosina.

Nos estudos que consideraram a barata como fonte alergénica, apesar das metodologias utilizadas nos estudos terem sido distintas, já que enquanto Jeong *et al*<sup>51</sup> determina uma sensibilização a *rBla g 7* através do método ELISA, Satinover *et al*<sup>50</sup> fazem-no através do método InmunoCAP® de estreptavidina, as frequências encontradas são semelhantes.

### PODE A TROPOMIOSINA SER UM MARCADOR DIAGNÓSTICO ADICIONAL NA ALERGIA AO CAMARÃO?

A investigação diagnóstica da alergia ao camarão deve incluir uma história clínica, realização de testes cutâneos em picada, o doseamento de IgE específicas séricas e a realização de uma prova de provocação oral. As provas de provocação oral continuam a ser o *gold standard* diagnóstico<sup>53,54</sup>.

Apesar disto e, mesmo adotando metodologias e protocolos de atuação estandardizados, as provas de provocação oral são um procedimento diagnóstico dispendioso, com uma realização morosa e não isentas de induzir sintomas clínicos graves<sup>48,54</sup>.

Assim, nesta perspetiva, o doseamento de anticorpos IgE específicos para componentes de proteínas de determinados alimentos tem mostrado ser uma ferramenta diagnóstica alternativa promissora, cada vez mais utilizada na prática clínica<sup>51</sup>. No que se refere, por exemplo, à alergia ao camarão, vários são os alergénios identificados. No Quadro 5 estão indicados os alergénios mais bem caracterizados na literatura, sendo que, para além destes,

**Quadro 4.** Estudos de prevalência de sensibilização a tropomiosina

Fonte alergénica	Tropomiosina	Prevalência de sensibilização (%)	N.º de doentes	País	Referência
Ácaros do pó doméstico	<i>rDer p 10</i>	4,3-18	55-93	Áustria, Suécia, França, Alemanha	9, 45
	<i>rDer p 10</i>	28	123	França	46
	<i>rDer p 10</i>	8,8	80	Coreia do Sul	43
	<i>rDer p 10</i>	55	20	Zimbabué	44
	<i>rLep d 10</i>	13	136	Suécia	52
Barata	<i>rBla g 7</i>	16,2	37	Coreia do Sul	51
	<i>rPer a 7</i>	16	93	EUA	50
Camarão	<i>rPen a 1</i>	98	18	Espanha	48
	<i>rLit v 1</i>	81	53	Espanha/EUA	49
	<i>rDer p 10</i>	1,9	159	Portugal	47**

Legenda: r – recombinante; \*\* estudo realizado numa população submetida a imunoterapia a ácaros

**Quadro 5.** Alergénios do camarão (Adaptado de Munera M et al<sup>52</sup> e de Pedrosa M et al<sup>11</sup>).

Alergénio	Peso molecular médio (kDa)	Função	Exemplos
Tropomiosina	31,7 – 37	Contração muscular	<i>Lit v 1, Pen a 1, Pen i 1, Pen m 1, Met e 1</i>
Arginina-cinase	40,1	Regulação metabólica	<i>Cra c 2, Lit v 2, Pen m 2</i>
Miosina de cadeia leve	20	Contração muscular	<i>Lit v 3</i>
Proteína de ligação de cálcio sarcoplasmático	20-22	Contração muscular	<i>Cra c 4, Lit v 4</i>
Troponina C	19,2	Contração muscular	<i>Cra c 6</i>
Triosefosfato isomerase	26,9	Enzima glicolítica	<i>Cra c 8</i>

existem outros menos frequentemente descritos, como a homocianina, as proteínas de união aos ácidos gordos, a miosina de cadeia pesada, a  $\alpha$ -actina, entre outros<sup>55,11</sup>.

Com o avanço científico dos últimos anos nos métodos de diagnóstico *in vitro*, a utilização da tropomiosina recombinante do camarão é defendida por alguns autores como teste diagnóstico alternativo na alergia ao camarão<sup>6</sup> com maior sensibilidade e especificidade do que os testes cutâneos em picada com extrato total de camarão na deteção de alergia ao marisco<sup>56</sup>.

Antes do advento do estudo molecular, realizavam-se sobretudo testes cutâneos *prick-prick*. Utilizando este teste, Jirapongsananuruk et al<sup>57</sup> descreveram que pápulas com um diâmetro entre 20 a 30 mm nos testes cutâneos em picada realizados com extratos comerciais e naturais de camarão, juntamente com a utilização de testes cutâneos em picada com alimento em natureza (*prick-prick*), têm 95% de probabilidade de prever um resultado positivo numa prova de provocação oral em doentes tailandeses com alergia ao camarão-tigre-castanho (*Penaeus monodon*) e ao camarão-gigante-de-água-doce (*Macrobrachium rosenbergii*). Para além disto, estes autores determinaram que o teste cutâneo em picada utilizando extrato de camarão (Center Laboratory, Port Washington, NY) apresenta uma sensibilidade de 88,33%, uma especificidade de 37,50%, com valores preditivos positivo e negativo, respetiva-

mente, de 91,38% e de 30%, no diagnóstico de alergia a estas espécies de camarão<sup>57</sup>.

Gámez et al<sup>48</sup> determinaram num grupo de doentes espanhóis, que o doseamento da IgE específica para *rPen a 1* apresenta uma sensibilidade de 88%, uma especificidade de 77% com valores preditivos positivo de 72% e negativo de 91%. Perante estes valores, os autores advogam que a determinação da IgE específica a *rPen a 1* fornece um valor diagnóstico adicional aos TCP e à determinação da IgE específica para o camarão na confirmação diagnóstica de alergia ao camarão em doentes europeus. Contudo, e tendo em conta que o valor de especificidade não é muito elevado, na opinião destes autores a prova de provocação oral deva ser considerada em alguns casos<sup>48</sup>.

Yang et al<sup>58</sup> também compararam a sensibilidade e especificidade diagnóstica da determinação da IgE específica para *rPen a 1* com a da IgE específica para extrato completo de camarão e com a utilização de testes cutâneos em picada utilizando extrato de camarão (Hollister-Stier Laboratories, Spokane, Wash). De acordo com estes autores, os três métodos têm valores de sensibilidade diagnóstica semelhantes, mas com valores de especificidade distintos (especificidade da IgE para tropomiosina de camarão de 92,8%, especificidade da IgE específica para o camarão de 75% e especificidade dos testes cutâneos em picada

de 64,2%). No mesmo estudo, os autores determinaram a eficiência diagnóstica dos testes definida pelos mesmos como a proporção de verdadeiros positivos e verdadeiros negativos detetados pelos testes, sendo o valor de eficiência diagnóstica da determinação da IgE específica para a tropomiosina superior à determinação da IgE específica para o camarão e à dos testes cutâneos em picada (88,5%, 74,2%, e 65,7%, respetivamente)<sup>58</sup>.

Assim, à semelhança de Gámez *et al*, estes autores defendem que a determinação da IgE específica para a tropomiosina do camarão tem um valor diagnóstico adicional na alergia ao camarão<sup>48,58</sup>.

Não se conhecem estudos que indiquem valores de *cut-off* precisos para a IgE específica da tropomiosina do camarão no diagnóstico de alergia ao camarão ou aos crustáceos, como está descrito para o leite de vaca, ovo, trigo ou amendoim<sup>48,58</sup>.

## CONCLUSÃO

A tropomiosina é um panalergénio amplamente distribuído pela natureza e importante na reatividade cruzada entre alimentos e aeroalergénios de origem animal, tais como camarão e ácaros. É, por exemplo, um alergénio *major* do camarão e *minor* nos ácaros do pó doméstico. A percentagem de sensibilização à tropomiosina varia de acordo com a fonte proteica considerada e de acordo com a região geográfica. Para além disso, as metodologias utilizadas, os critérios de inclusão considerados e as populações incluídas em cada estudo podem também interferir nas diferenças encontradas entre as prevalências de sensibilização. Assim sendo, o conhecimento das suas características estruturais revela ser de extrema importância para uma melhor compreensão da sua alergenicidade. Poucos são, todavia, os estudos levados a cabo com o objetivo de determinar a sensibilização às tropomiosinas de diferentes fontes alergénicas.

A produção de tropomiosina recombinante tem revelado ser uma ferramenta diagnóstica importante, com valor adicional no diagnóstico de alergia ao camarão.

**Financiamento:** Nenhum.

**Declaração de conflitos de interesse:** Nenhum.

*Contacto:*

Joana Cosme

Serviço de Imunoalergologia,

Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar de Lisboa Norte

Av. Prof. Egas Moniz,

1649-035 Lisboa

Telefone: 217805000

## REFERÊNCIAS

1. Hauser M, Roulias A, Ferreira F, Egger M. Panallergens and their impact on the allergic patient. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010;6:1-14.
2. Miguères M, Dávila I, Frati F, Azpeitia A, Jeanpetit Y, Lhéritier-Barrand M, Incorvaia C, *et al*. Types of sensitization to aeroallergens: Definitions, prevalences and impact on the diagnosis and treatment of allergic respiratory disease. *Clin Transl Allergy* 2014; 4:1-8.
3. Moreno-Aguilar C. Improving pollen immunotherapy: minor allergens and panallergens. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2008; 36:26-30.
4. Werfel T, Asero R, Ballmer-Weber BK, Beyer K, Enrique E, Knulst AC, *et al*. Position paper of the EAACI: food allergy due to immunological cross-reactions with common inhalant allergens. *Allergy* 2015; 70:1079-90.
5. Popescu FD. Cross-reactivity between aeroallergens and food allergens. *World J Methodol* 2015; 5:31-50.
6. Bessot JC, Metz-Favre C, Rame JM, De Blay F, Pauli G. Tropomyosin or not tropomyosin, what is the relevant allergen in house dust mite and snail cross allergies?. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2010; 42:3-10.
7. Hoffman DR, Day ED, Miller JS. The major heat stable allergen of shrimp. *Ann Allergy* 1981; 47:17-22.
8. Witteman AM, Akkerdaas JH, van Leeuwen J, van der Zee JS, Aalberse RC. Identification of a cross reactive allergen (presumably tropomyosin) in shrimp, mite and insects. *Int Arch Allergy Immunol* 1994; 105: 56-61.
9. Becker S, Gröger M, Canis M, Pfrogner E, Kramer MF. Tropomyosin sensitization in house dust mite allergic patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2012; 269:1291-6.

10. Reese G, Ayuso R, Lehrer SB. Tropomyosin: an invertebrate pan-allergen. *Int Arch Allergy Immunol* 1999; 119:247-58.
11. Pedrosa M, Boyano-Martinez T, Gracia-Ara C, Quirce S. Shellfish Allergy: A comprehensive review. *Clinic Rev Allerg Immunol* 2015; 49:203-16.
12. Woo CK, Bahna SL. Not all shellfish "allergy" is allergy! *Clin Transl Allergy* 2011;10;1-3.
13. González-Fernández J, Rodero M, Daschner A, Cuéllar C. New insights into the allergenicity of tropomyosin: a bioinformatics approach. *Mol Biol Rep* 2014; 41:6509-17.
14. Reese G, Schick Tanz S, Lauer I, 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; 36: 517-23.
15. Allergen.org [homepage on the Internet]. University of Nebraska-Lincoln, USA: WHO/IUIS Allergen Nomenclature Sub-committee [updated on 2015-07-13; cited 2015-12-02]. Available from: <http://www.allergen.org/>.
16. Nagpal S, Rajappa L, Metcalfe DD, Rao PV. Isolation and characterization of heat-stable allergens from shrimp (*Penaeus indicus*). *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83:26-36.
17. Daul, CB, Morgan, JE, Lehrer, SB. Hypersensitivity reactions to crustacea and mollusks. *Clin Rev Allergy* 1993a; 11:201-22.
18. Shanti KN, Martin BM, Nagpal S, Metcalfe DD, Subba Rao PV. Identification of tropomyosin as the major shrimp allergen and characterization of its IgE-binding epitopes. *J Immunol* 1993; 151: 5354-63.
19. Leung, PSC, Chu, KH, Chow, WK, Aftab, A, Bandea, CI, Kwan, HS, Nagy, SM, Gershwin, ME. Cloning, expression, and primary structure of *Metapenaeus ensis* tropomyosin, the major heat-stable shrimp allergen. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 92:837-845.
20. Reese G, Tracey D, Daul CB, Lehrer SB. IgE and monoclonal antibody reactivities to the major shrimp allergen Pen a 1 (tropomyosin) and vertebrate tropomyosins. *Adv Exp Med Biol* 1996; 409:225-30
21. Daul, CB, Slattery, M, Reese, G, Lehrer, SB. Identification of the major brown shrimp (*Penaeus aztecus*) as the muscle protein tropomyosin. *Int Arch Allergy Clin Immunol* 1994; 105:49-55.
22. Reese G, Jeoung BJ, Daul CB, Lehrer SB. Characterization of recombinant shrimp allergen Pen a 1 (tropomyosin). *Int Arch Allergy Immunol* 1997; 113:240-2.
23. Taylor SL. Molluscan shellfish allergy. *Adv Food Nutr Res* 2008; 54:139-77.
24. Chu KH, Wong SH, Leung PS. Tropomyosin is the major mollusk allergen: reverse transcriptase polymerase chain reaction, expression and IgE reactivity. *Mar Biotechnol* 2000; 2:499-509.
25. Leung PS, Chen Y, Gershwin MR, Wong, SH, Kwan, HS, Chu, KH. Identification and molecular characterization of *Charybdis feriatus* tropomyosin, the major crab allergen. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102:847-52.
26. Leung PS, Chen YC, Mykles DL, Chow WK, Li CP, Chu KH. Molecular identification of the lobster muscle protein tropomyosin as a seafood allergen. *Mol Mar Biol Biotechnol* 1998, 7:12-20.
27. Miyazawa H, Fukamachi H, Inagaki Y, Reese G, Daul CB, Lehrer SB, Inoue S, Sakaguchi M. Identification of the first major allergen of a squid (*Todarodes pacificus*). *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98:948-53.
28. Motoyama K, Ishizaki S, Nagashima Y, Shiomi K. Cephalopod tropomyosins: identification as major allergens and molecular cloning. *Food Chem Toxicol* 2006; 44:1997-02.
29. Emoto A, Ishizaki S, Shiomi K. Tropomyosins in gastropods and bivalves: Identification as major allergens and amino acid sequence features. *Food Chemistry* 2009; 114: 634-41.
30. Lehrer SB, McCants ML. Reactivity of IgE antibodies with crustacean and oyster allergens. Evidence for common antigenic structures. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1987; 80: 133-139.
31. Leung PS, Chow WK, Duffey S, Kwan HS, Gershwin ME, Chu K. IgE reactivity against a cross-reactive allergen in Crustacea and Mollusca: Evidence for tropomyosin as the common allergen. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1996; 98: 954-961
32. Moreno Escobosa MC, Alonso LE, Sanchez AA, et al. Barnacle hypersensitivity. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2002; 30:100-3.
33. Marinho S, Gaspar A, Morais Almeida M, Postigo I, Guisantes J, Martínez J et al. Alergia a perceves no contexto da síndrome ácaros-crustáceos-moluscos-baratas. *Rev Port Imunoalergologia* 2005; 13:187-93.
34. Ishikawa M, Ishida M, Shimakura K, Nagashima Y, Shiomi K. Purification and IgE-binding epitopes of a major allergen in the gastropod *Turbo cornutus*. *Biosci Biotechnol Biochem* 1998; 62(7):1337-43.
35. Asturias JA, Eraso E, Arilla MC, Gómez-Bayón N, Inácio F, Martínez A. Cloning, isolation, and IgE-binding properties of *Helix aspersa* (brown garden snail) tropomyosin. *Int Arch Allergy Immunol* 2002 Jun;128(2):90-6.
36. Guarneri F, Guarneri C, Benvenga S. Cross-reactivity of *Anisakis simplex*: possible role of *Anisakis 2* and *Anisakis 3*. *Int J Dermatol* 2007; 46:146-50.
37. Asturias JA, Eraso E, Moneo I, Martínez A. Is tropomyosin an allergen in *Anisakis*? *Allergy* 2000; 55:898-9.
38. Pomés A, Arruda LK. Investigating cockroach allergens: aiming to improve diagnosis and treatment of cockroach allergic patients. *Methods* 2014; 66:75-85.
39. Santos ABR, Tobias KR, Ferriani VPL, Rizzo MC, Naspitz CK, Pomes A, et al. Identification of tropomyosin from *Periplaneta americana* as a major cockroach allergen. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103(1):S122.

40. Asturias JA, Gomez-Bayon N, Arilla MC, Martinez A, Palacios R, Sanchez-Gascon F, Martinez J. Molecular characterization of American cockroach tropomyosin (*Periplaneta americana* allergen 7), a cross-reactive allergen. *J Immunol* 1999;162(7): 4342-8.
41. Aki T, Kodama T, Fujikawa A, Miura K, Shigeta S, Wada T, et al. Immunochemical characterization of recombinant and native tropomyosins as a new allergen from the house dust mite, *Dermatophagoides farinae*. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96:74-83.
42. Shafique RH, Inam M, Ismail M, Chaudhary FR. Group 10 allergens (tropomyosins) from house-dust mites may cause covariation of sensitization to allergens from other invertebrates. *Allergy Rhinol (Providence)* 2012;3: e74-90.
43. Kim HS, Kang SH, Won S, Lee EK, Chun YH, Yoon JS, et al. Immunoglobulin E to allergen components of house dust mite in Korean children with allergic disease. *Asia Pac Allergy* 2015; 5:156-62.
44. Westritschnig K, Sibanda E, Thomas W, Auer H, Aspöck H, Pittner G, et al. Analysis of the sensitization profile towards allergens in central Africa. *Clin Exp Allergy* 2003; 33:22-7.
45. Weghofer M, Thomas WR, Kronqvist M, Mari A, Purohit A, Pauli G, et al. Variability of IgE reactivity profiles among European mite allergic patients. *Eur J Clin Invest* 2008;38:959-65.
46. Bronnert M, Mancini J, Birnbaum J, Agabriel C, Liabeuf V, Porri F, et al. Component-resolved diagnosis with commercially available *D. pteronyssinus* Der p 1, Der p 2 and Der p 10: relevant markers for house dust mite allergy. *Clin Exp Allergy* 2012; 42:1406-15.
47. Pereira dos Reis R, Pires AP, Tomaz E, Inácio F. Sensibilização a tropomiosina em doentes alérgicos a ácaros. *Rev Por Imunoalergologia* 2007; 15: 251-58.
48. Gámez C, Sánchez-García S, Ibáñez MD, López R, Aguado E, López E, et al. Tropomyosin IgE-positive results are a good predictor of shrimp allergy. *Allergy* 2011; 66:1375-83.
49. Ayuso R, Sánchez-García S, Lin J, Fu Z, Ibáñez MD, Carrillo T, et al. Greater epitope recognition of shrimp allergens by children than by adults suggests that shrimp sensitization decreases with age. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125:1286-93.
50. Satinover SM, Reefer AJ, Pomes A, Chapman MD, Platts-Mills TA, Woodfolk JA. Specific IgE and IgG antibody-binding patterns to recombinant cockroach allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115:803-9.
51. Jeong KY, Lee J, Lee IY, Ree HI, Hong CS, Yong TS. Allergenicity of recombinant Bla g 7, German cockroach tropomyosin. *Allergy* 2003; 58:1059-63.
52. Saarne T, Kaiser L, Rasool O, Huecas S, van Hage-Hamsten M, Gafvelin G. Cloning and characterisation of two IgE-binding proteins, homologous to tropomyosin and alpha-tubulin, from the mite *Lepidoglyphus destructor*. *Int Arch Allergy Immunol* 2003; 130:258-65.
53. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Beyer K, et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy* 2014; 69:1008-25.
54. Kattan JD, Sicherer SH. Optimizing the diagnosis of food allergy. *Immunol Allergy Clin North Am* 2015; 35:61-76.
55. Munera M, Gómez L, Puerta L. El camarón como una fuente de alérgenos. *Biomédica* 2013; 33:306-18.
56. Wong L, Huang CH, Lee BW. Shellfish and house dust mite allergies: Is the link tropomyosin? *Allergy Asthma Immunol Res* 2016; 8:101-6.
57. Jirapongsananuruk O, Sripramong C, Pacharn P, Udomputunurak S, Chinratanapisit S, Piboonpocanun S, et al. Specific allergy to *Penaeus monodon* (seawater shrimp) or *Macrobrachium rosenbergii* (fresh water shrimp) in shrimp-allergic children. *Clin Exp Allergy* 2008; 38:1038-47.
58. Yang AC, Arruda LK, Santos AB, Barbosa MC, Chapman MD, Galvão CE, et al. Measurement of IgE antibodies to shrimp tropomyosin is superior to skin prick testing with commercial extract and measurement of IgE to shrimp for predicting clinically relevant allergic reactions after shrimp ingestion. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125:872-8.