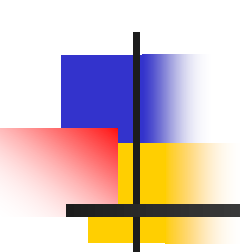


Obrigada por ver esta apresentação
Gostaríamos de recordar-lhe que esta
apresentação é propriedade do autor.

É-lhe fornecida pela Sociedade Portuguesa
de Pediatria no contexto do 16º Congresso
Nacional de Pediatria, para seu uso
pessoal, tal como submetido pelo autor

© 2015 pelo autor

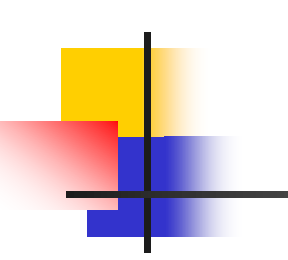


Alergia Alimentar

REACÇÕES CRUZADAS

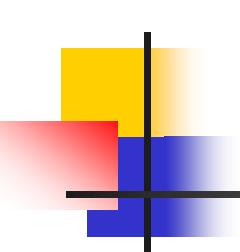
Leonor Bento, Célia Costa, José Costa Trindade, Conceição Santos

XVI CONGRESSO NACIONAL DE PEDIATRIA
CENTRO DE CONGRESSOS DE ALBUFEIRA
22 a 24 de Outubro de 2015



Alergia Alimentar

- **A frequência da alergia alimentar aumentou nos últimos 10-20 anos o que aponta para múltiplos fatores de risco.**



Doença Alérgica – Doença Multifatorial

- ❑ **Factores Gestacionais** : idade gestacional; alimentação materna durante a gestação; administração de fármacos na gravidez; stress fetal
- ❑ **Factores Hereditários** : história familiar positiva
- ❑ **Factores do Meio Ambiente** :
 - Precocidade de contacto com os alérgenos do meio ambiente
 - **Idade de introdução de proteínas estranhas na alimentação**
 - **hábitos alimentares**
- ❑ **Factores Inerentes ao Hospedeiro**



Alergénios alimentares responsáveis por cerca de 90% das reacções em crianças e, adolescentes e adultos.

- In young children, 5 food allergens account for approximately 90% of hypersensitivity reactions

Eggs



Cow's milk



Soy



Nuts



Fish



Wheat



- In adolescents and adults, only 4 food allergens are responsible for approximately 85% of food allergic reactions

Peanuts



Tree Nuts



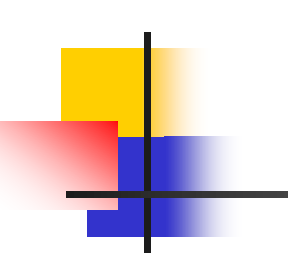
Fish



Shellfish



Sicherer SH. Food allergy. The Lancet 2002; 360: 701-10.
Sampson HA. Food allergy. J Allergy Clin Immunol 1999; 103 (5): 717-28.
Sampson HA. Food allergy. J Allergy Clin Immunol 2003; 111: S540-7.



Epidemiologia da Alergia Alimentar na Europa

Prevalência Global de Alergia IgE mediada (TC/IgEs Pos) aos alérgenos alimentares mais comuns :

Leite de vaca e derivados - 6%

Ovo de galinha – 2,5%

Trigo – 3,6%

Amendoim – 0,4%

Frutos de casca rijas “tree nuts” – 1.3%

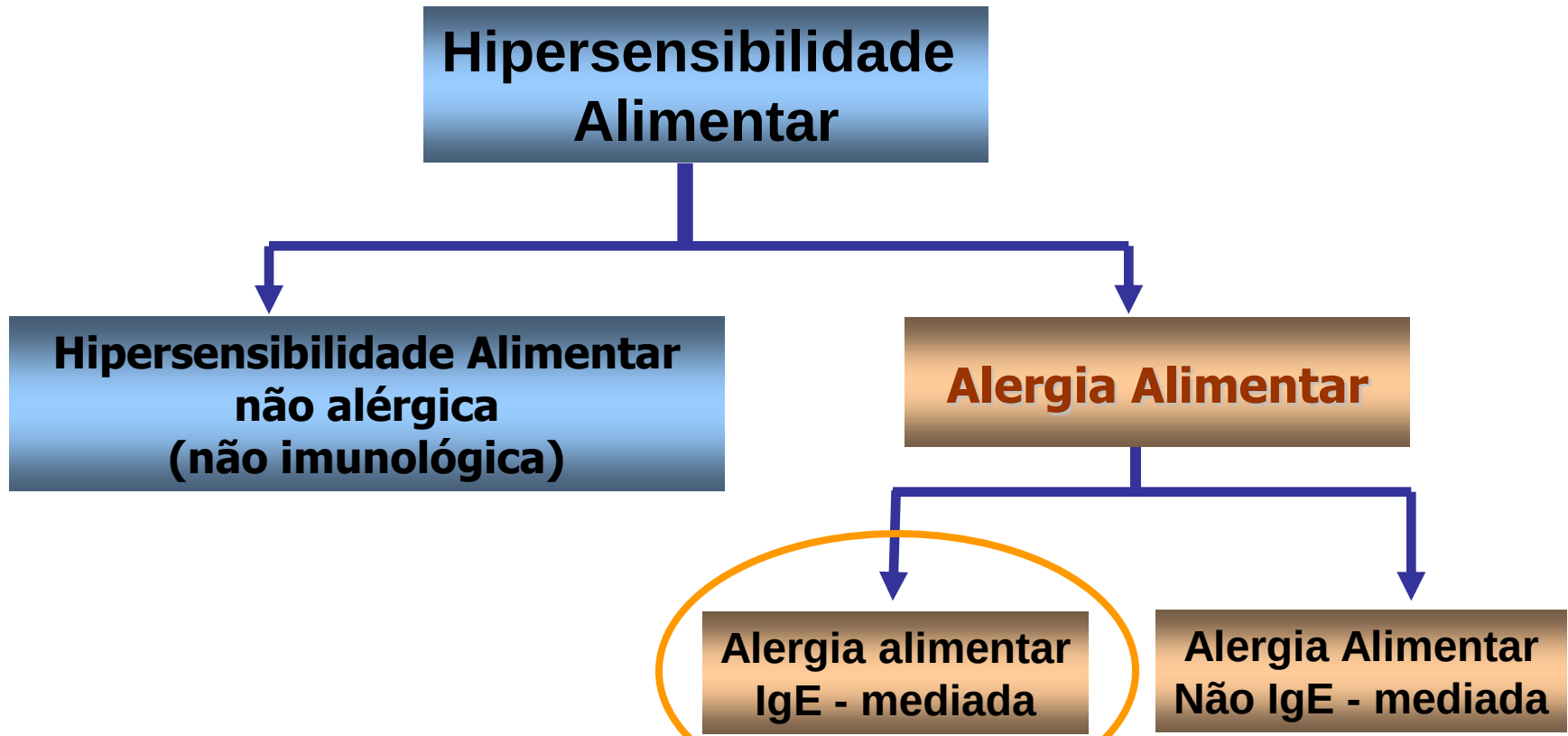
Peixe – 2,2%

Marisco - 1,3%

Soja – 1,3%

Mais frequente na criança

Alergia Alimentar



**6 a 8% da população
pediátrica**

Allergy 2001; 56: 813-24

Alergénios Alimentares - Pontos Chave

- Os alergénios alimentares (AA) pertencem a um número restrito de famílias de proteínas que têm em comum : **PM elevado e estrutura tridimensional complexa.**
- **Os AA (animais ou vegetais)** que sensibilizam **por via digestiva** têm características moleculares que aumentam a sua **estabilidade ao calor e à degradação enzimática.**
- **Os AA de origem vegetal** que sensibilizam por **via inalatória**, relacionados com alergénios polínicos são **termo-lábeis** e causam sintomas de alergia oral (SÃO) como um fenómeno secundário a uma sensibilização a pólenes.



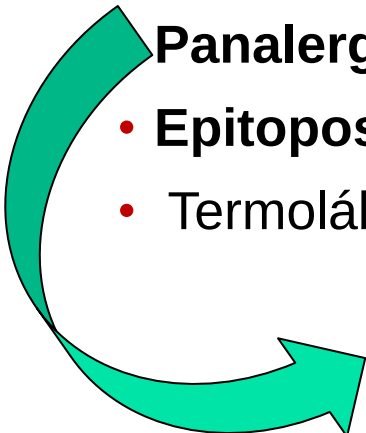
^(c) **Bet v1 – Al Major Bétula**



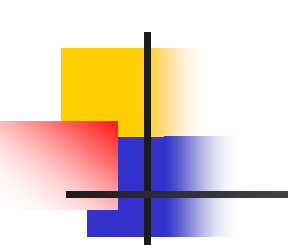
^(d) **Api g 1 – Homólogo Bet v 1 (Aipo)**

Alergia Alimentar – vias de sensibilização

- **Alergia alimentar tipo 1-** sensibilização por via digestiva
 - Proteínas ou Glicoproteínas hidrossolúveis PM elevado (10-70 KD)
 - **Epitopos lineares/sequenciais**
 - Resistentes ao calor, às proteases e acidez gástrica
- **Alergia alimentar tipo 2-** sensibilização por via inalatória
 - **Panalergénios de origem vegetal ou animal**
 - **Epitopos conformacionais**
 - Termolábeis e sensíveis à degradação enzimática



Alergia Alimentar Cruzada

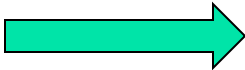


Alergia Alimentar

Alergénios Alimentares

- **1 alimento** $\Rightarrow$ **tem várias componentes alergénicas**
- **Panalergénios**

Proteínas alergénicas com estrutura molecular semelhante
homologia sequencial de aminoácidos >70%

- **IgEs** $\Rightarrow$ pode reconhecer diferentes alergénios
homólogos  **reacção cruzada**

As IgEs têm maior afinidade para os Alergénios Indutores

Alergia Alimentar

reatividade cruzada

❑ Ocorrência de sintomas de alergia após a ingestão de um alimento que era tolerado, ou ingerido pela primeira vez, como consequência da sensibilização primária (IgEs) a uma **proteína homóloga** existente numa planta que sensibilizou por via inalatória (polinose), ou, noutro alimento vegetal ou animal que sensibilizou por via digestiva, ou inalatória.

- **Polinose** – sensibilização primária a pólen de bétula (Bet v 1) e secundária à maçã (Mal d 1)

Panalergénio PR-10 (SAO)

- **Sensibilização Primária a Frutos da família das rosáceas** : pêssago (Pru p 3) e maçã (Mal d 3)

Panalergénio nsLTP.



É potencialmente grave - ANAFILAXIA

é grave ?

Alergia Alimentar – **Reactividade cruzada**

☐ **Reactividade Cruzada** entre diferentes famílias

☐ **Panalergénios Principais**

Origem vegetal

- **PR-10** (pathogenesis related proteins family) **homólogos da Bet v 1**
- **nsLTPs** (**ns Lipid Transfer Proteins**) frutos da família das rosáceas, plantas
- **Profilinas** (**homólogos da Bet v 2**),
- **CCDs** (cross-reacting carbohydrates determinants)- plantas , invertebrados
- **Proteínas de armazenamento** (**Ara h2**)

Origem animal

- **Tropomiosinas** – (panalergénios dos invertebrados). Termoestáveis
Alergénio Major - crustáceos e moluscos
- **Parvalbuminas** - proteínas do músculo branco dos peixes. Fixam o Calcio. Estáveis, resistentes ao calor e proteólise enzimática
β-parvalbuminas - Gad c 1 (Bacalhau)
- **Caseínas** : **alfa 1**, **alfa 2**, **beta**
- **α livetina** – síndrome de **Ave-Ovo**

Alergénios de Origem Vegetal

Famílias de Proteínas



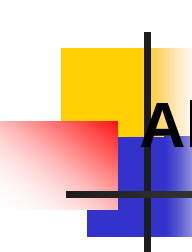
Proteínas de Armazenamento – 2 S, 7 S e 11 S



nsLTP – non-specific Lipid Transfer Proteins



Profilinas



Alergénios de Origem Animal

Famílias de Proteínas

Albuminas de Soro

Fel d 2 – Gato

Can f 3 – Cão

Bos d 6 – Leite Vaca

Sus PSA - Porco

Que c 3 – Cavalo

Parvalbuminas

Cyp c 1 – Carpa

Gad c 1 – Bacalhau

Tropomiosinas

Pen a 1 – Camarão

Der p 10 – Ácaros

Ani s 3 – Anisakis

Bla g 7 – Barata

Lipocalinas

Fel d 1 – Gato

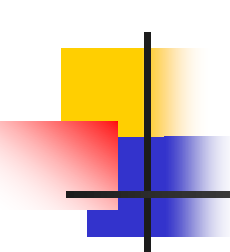
Can f 1 – Cão

Equ c 1 – Cavalo

Fel d 4 – Gato

Can f 2 – Cão

Mus m 1 – Rato



Alergia Alimentar

Síndromes de Reatividade Cruzada

Reino Vegetal

- Síndrome de Pólens-frutos ou Síndrome de Alergia Oral (SAO)
(**Bétula –Maçã**)
- Alergia cruzada entre frutos e vegetais da mesma família.
(**Família das Rosáceas**)
- Síndrome de Latex–frutos
(**Hev b 6 – quitinase; Hev b 8 – Profilina**)
- Amendoim , frutos secos e sementes

Síndrome de Pólens-frutos - Síndrome de Alergia Oral (SAO)

- Bétula - Maçã (Europa do Norte e Central)
- 50% a 90% dos doentes sensibilizados a pólen de bétula têm SAO após ingestão de frutos (maçã)

Panalergénio - **Bet v 1 e Mal d 1** (Proteína **PR-10**)

Polpa dos frutos e nos vegetais.

Termolábil . Síntomas com frutos frescos.

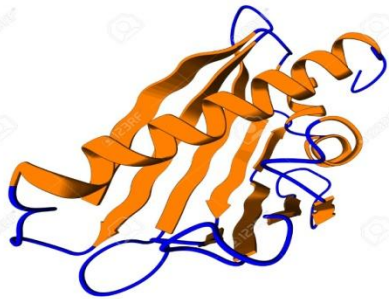
- **Bet v 1 e PR-10** – sensibilizam os **Linfocitos T**
agravamento da dermatite atópica

Alergia Alimentar

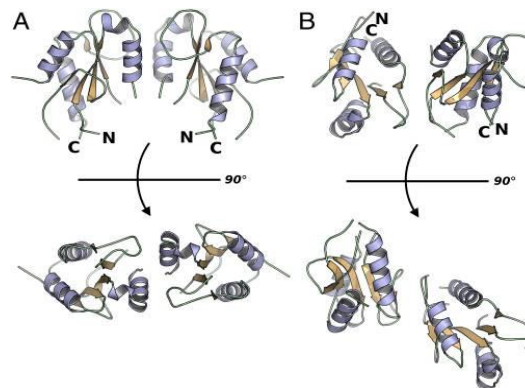
Síndrome Pólen-frutos (SAO)



Bétula - Bet v 1



**Maçã - Mal d 1
(PR-10)**



- Prurido da orofaringe, tosse, rouquidão, edema labial, vesículas na mucosa oral
- Sintomas sistémicos em 3%
- Anafilaxia 1,7%

Síndrome Látex - Frutos

Latex – Hevea Brasiliensis: Hev b 6 (al Major); Hev b 8 Profilina (al minor)

Elevada Associação

Castanha
Banana
Abacate

Kiwi

Moderada Associação

Maçã

Cenoura

Tomate

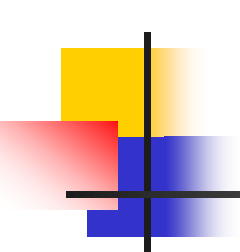
Batata

Melão

Papaia

Aipo





Alergia Alimentar

Síndromes de Reactividade Cruzada

Reino Animal – Panalergénios

- leite de vaca e derivados, leite de ovelha e leite cabra – **caseína (alfa2 caseína)**
- alergia cruzada ao peixe – **parvalbumina (Gad c 1)**
- Mariscos e moluscos – **tropomiosina (Pen a 1)**
- síndrome de ácaro-marisco - **tropomiosina**
- síndrome de ave-ovo - **alfa-livetina**

Alergia Alimentar :

SÍNDROME DE ÁCARO-MARISCO

Sensibilização : via inalatória



Síndrome

Ácaros / Alimentos

Panalergénios

Ácaros-Mariscos

D.Pteronyssinus (Der p 10)

D.Farinae (Der f 10)

Barata (Per a 7)

Camarão, lagosta, caranguejo (Pen a 1)

Tropomiosinas

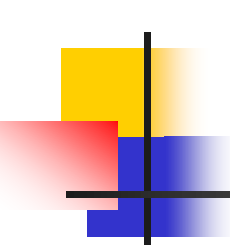
Alergia Alimentar

Risco de Reacção Cruzada

- ❑ **Reactividade cruzada** entre alimentos do mesmo grupo provenientes de fontes alimentares diferentes - **% Risco**

Se alérgico a 1:	Risco de reacção a pelo menos 1 de:	Risco (%)
Leite de vaca	Leite de cabra e ovelha	92
Crustáceo (camarão)	Outros crustáceos (caranguejo, lagosta)	75
Peixe (pescada)	Outros peixes (bacalhau, linguado)	50
Fruto Cucurbitaceae (Melão)	Outros frutos (melância, pêra-abacate, banana)	92
Fruto Rosácea (Pêssego)	Outras rosáceas (maçã, pêra, cereja, ameixa)	55
Fruto seco (noz)	Outros frutos secos (amêndoa, avelã, caju)	37
Cereal (trigo)	Outros cereais (cevada, centeio)	20
Legume (amendoim)	Outros legumes (tremoço, ervilha, feijão, grão)	5

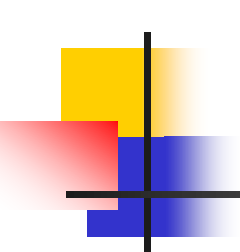
Adaptado de *Clinical implications of cross-reactive food allergens. JACI 2001: 108: 881-90*



Alergia Alimentar : Reatividade Cruzada

Diagnóstico

1. História Clínica
2. Testes de Diagnóstico *In Vivo* :
 - Testes Cutâneos por picada : “Prick Test” e “Prick – to-Prick”
 - **Prova de Provocação Oral (PPO)**
3. Testes de diagnóstico *In Vitro* :
 - IgE específica : RAST, ELISA
 - **Diagnóstico Molecular (alergénios purificados e recombinantes)**
 - “Imunoblotting”



Alergia Alimentar : Reactividade Cruzada

Diagnóstico

❑ **Prova provocação oral (PPO)**

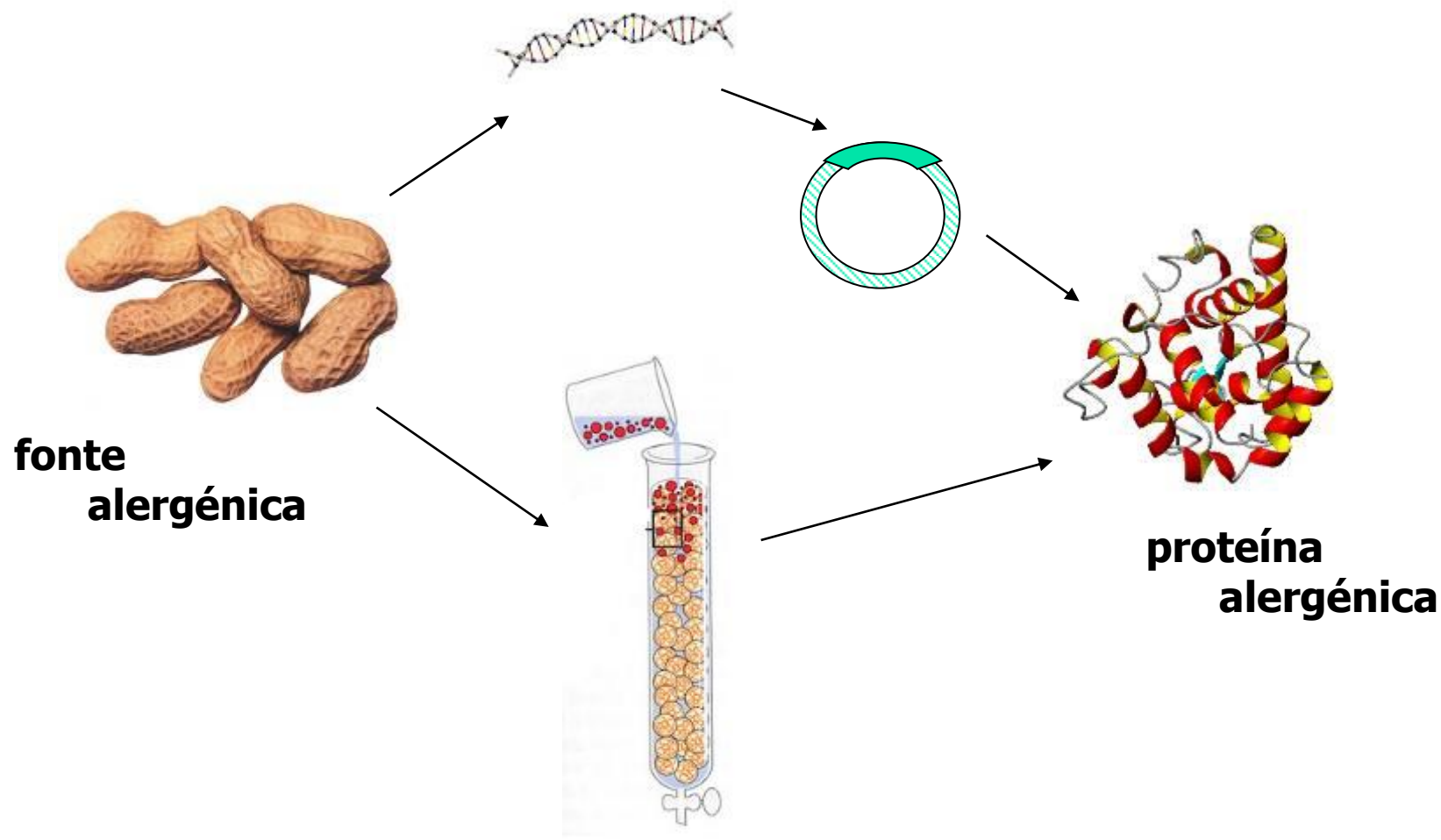
Gold-standard no diagnóstico de alergia alimentar

Indicações

- confirmação ou exclusão do diagnóstico
- verificar se apesar de sensibilização (TC /IgEs Pos) há tolerância clínica
- estabelecer uma dieta de exclusão adequada
- ensaios clínicos

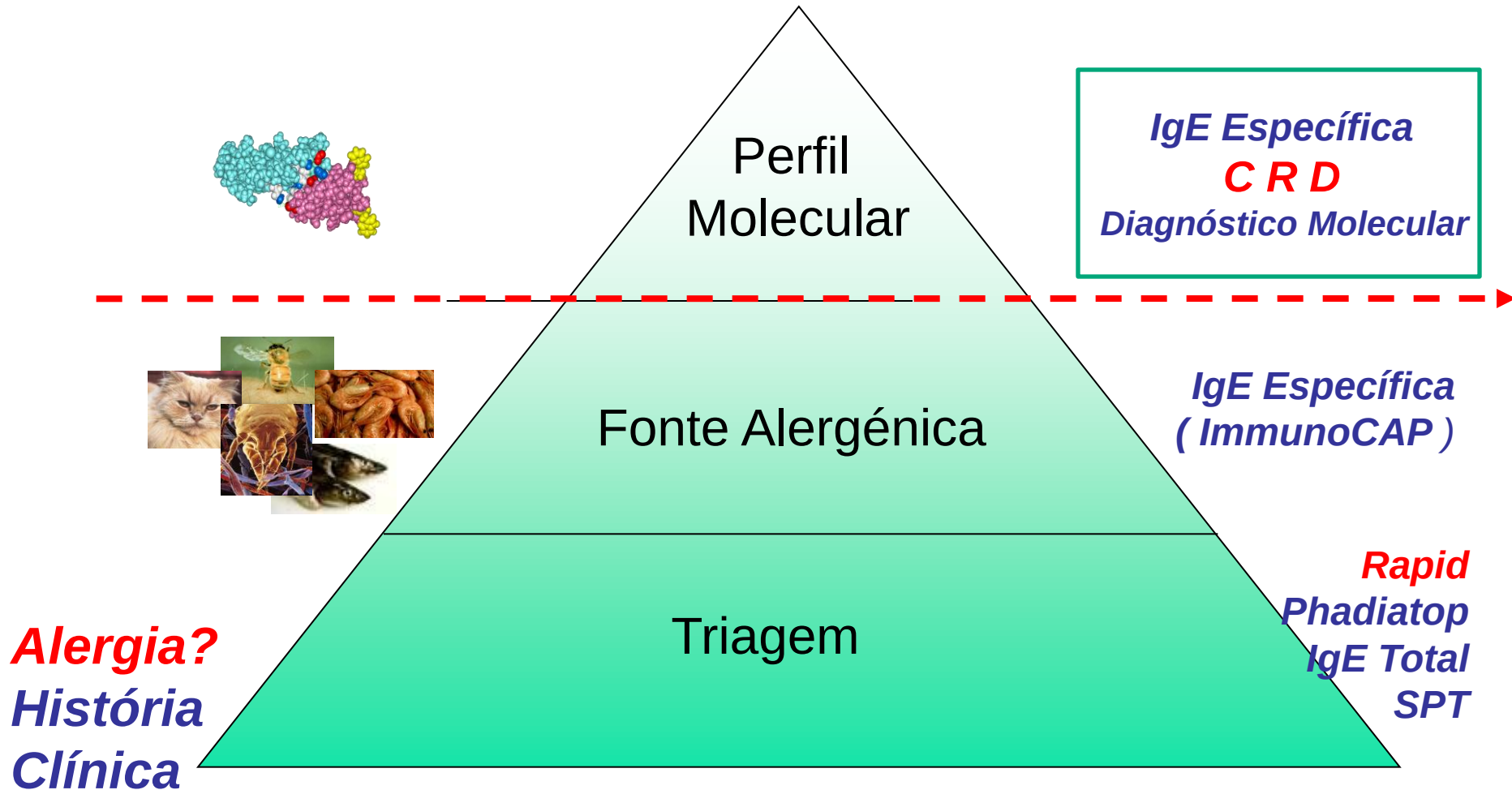
Componentes Alergénicos

Produzidos por **Tecnologia Recombinante**
ou
Purificados a partir do **Extracto Natural**



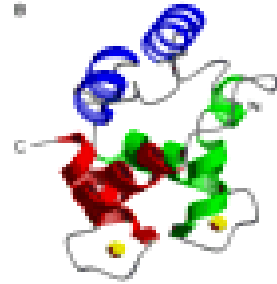
Os 3 níveis de doseamento da IgE específica

Componentes Alergênicos



Alergia Alimentar : Reactividade Cruzada

Diagnóstico por Componentes



Testes *in vitro* :

IgE específicas para as proteínas alergénicas

Profilina : Bet v 1 (Bétula) ; **Mal d 1** (maçã); **Cor a 2** (avelã)

LTPs : Pru p 3 (pêssego) ; **Mal d 3** (maçã)

Proteínas de armazenamento: Ara h 2 (amendoín): **Cor a 9** e **Cor a 11** (avelã)

Parvalbumina : rGadc1 (bacalhau), **rCyp c 1** (carpa)

Tropomiosina : Der p10 (ácaro) ; **Pen a 1** (gamba)

Caseína: Bos d 8; α lactoalb; Bos d 4; β -lactoglobulina Bos d 5

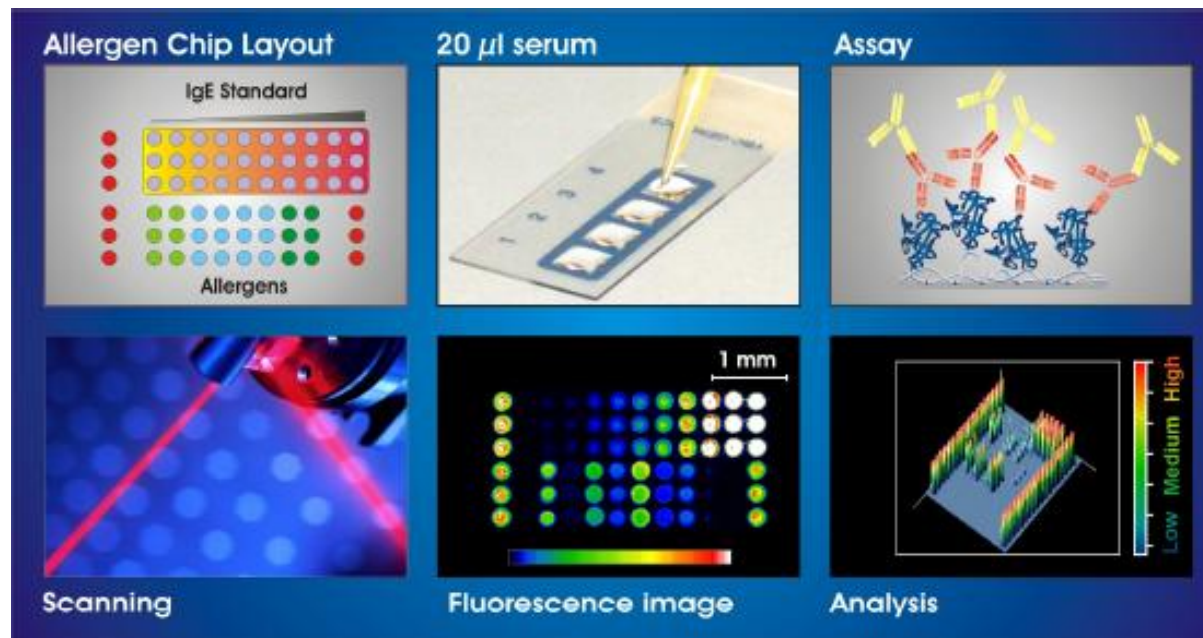
Síndromes de Reatividade cruzada

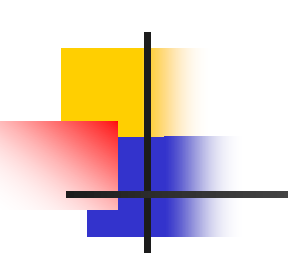
Diagnóstico por Componentes - CRD

Testes *in-vitro*

□ Microarray-ISAC (Immuno Solid-phase Allergen Chip)

- Testar centenas de alérgenos em paralelo (103-140)
- Pequena quantidade de alérgeno
- Pequena quantidade de soro (20-50 μ l)
- Mapeamento de epítopos alérgénicos





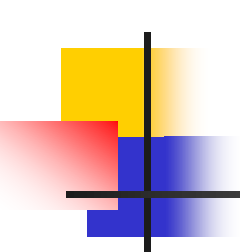
Diagnóstico por Componentes - CRD

Perfil de Sensibilização Individual

- ❑ Identificação do/dos **alergénios específicos** responsáveis pela sensibilização e reactividade clínica

A abordagem molecular abre novos horizontes :

- Diagnóstico da AA IgE mediada
- Reactividade Cruzada: **Pólenes / Frutos; Ácaros / Marisco**
- Evolução e Prognóstico
- Terapêutica



Alergia Alimentar - Reacção cruzada

CASOS CLÍNICOS

Reatividade Cruzada : Pólens – Frutos

TMC, Sexo M, 19 anos -Portalegre

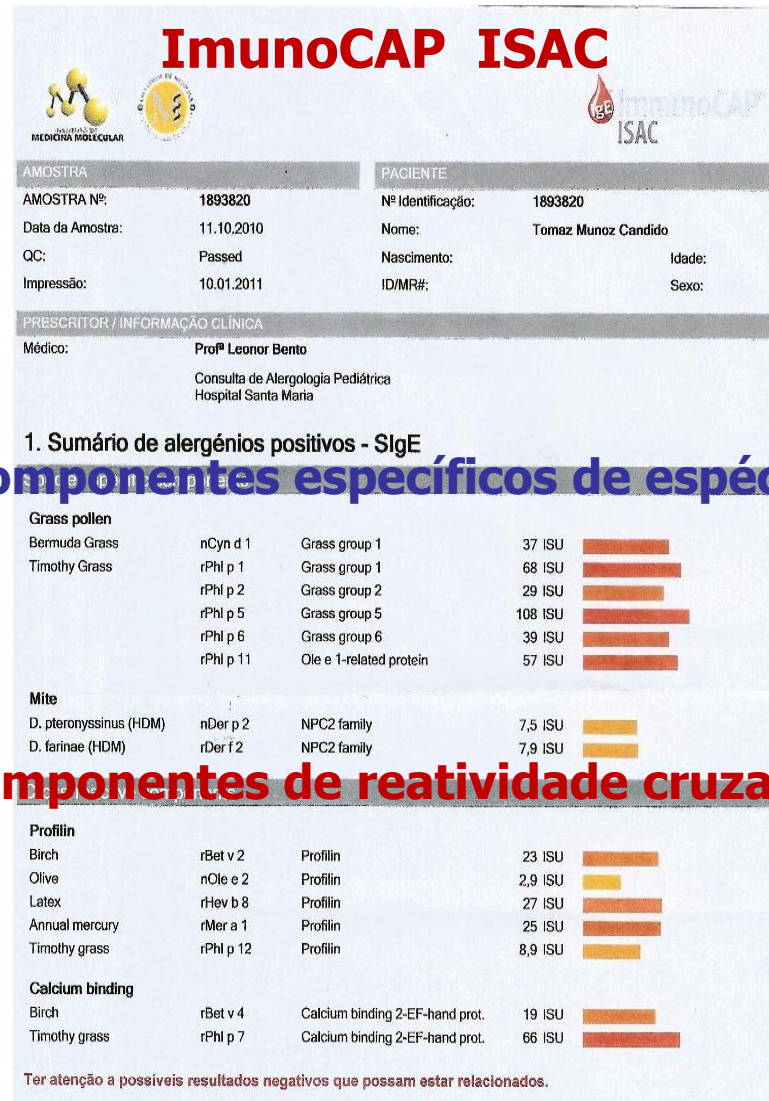
Asma , Rinite, Conjuntivite -Primavera

Síndrome Alergia Oral com Frutos Frescos:
melancia e figo

Testes Cutâneos (SPT) Positivos

- Ácaros -5mm (Der f 2)
- Pólens de gramíneas-10 mm
- Oliveira – 7 mm
- Parietária – 10 mm
- **Melancia – 7 mm**
- **Figo – 2 mm**

**Panalergénio
PROFILINA**



componentes de reatividade cruzada

Reatividade Cruzada : Pólens – Frutos (SAO)

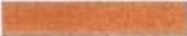
TMC, Sexo M, 19 anos

Síndrome Alergia Oral com Frutos Frescos : melancia e figo

Componentes de reatividade cruzada - Profilina (Bet v 2; Ole e 2; Hev b 8)

Cross-reactive components

Profilin

Birch	rBet v 2	Profilin	23 ISU	
Olive	nOle e 2	Profilin	2,9 ISU	
Latex	rHev b 8	Profilin	27 ISU	
Annual mercury	rMer a 1	Profilin	25 ISU	
Timothy grass	rPhl p 12	Profilin	8,9 ISU	

Calcium binding

Birch	rBet v 4	Calcium binding 2-EF-hand prot.	19 ISU	
Timothy grass	rPhl p 7	Calcium binding 2-EF-hand prot.	66 ISU	

Ter atenção a possíveis resultados negativos que possam estar relacionados.

Reatividade Cruzada : Pólens – Frutos

ImunoCAP ISAC

GCL, sexo M, 15 anos - Fundão
Asma , Rinite, Conjuntivite -**Primavera**

Síndrome Alergia Oral com Frutos
Maçã, Pêssego, kiwi

Testes Cutâneos (SPT) Positivos :

- Pólens de gramíneas-10 mm
- **Oliveira – 15 mm**
- Pêssego pele – 7 mm
- Pêssego polpa < 3 mm
- Maçã pele – 4 mm
- Maçã polpa < 3 mm
- Kiwi – 5 mm

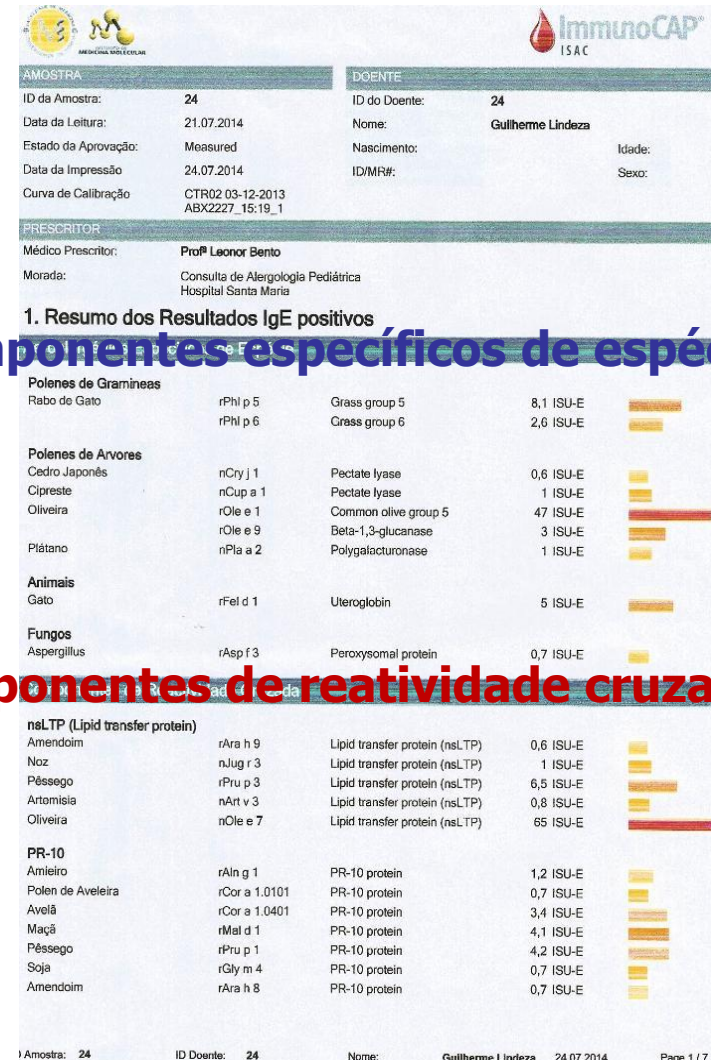
■ **LTP (Pru p 3) – 6,5 ISU**

Componentes específicos de espécie

Componentes de reatividade cruzada

nsLTP

PR-10



Reatividade Cruzada : Pólens – Frutos (PR-10, nsLTPs)

GCL, sexo M, 15 anos - Fundão

Asma , Rinite, Conjuntivite –**Primavera** -**Síndrome Alergia Oral com Frutos** : Maçã, Pêssego, kiwi

Componentes de Reactividade Cruzada

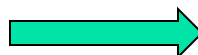
nsLTP (Lipid transfer protein)

Amendoim	rAra h 9	Lipid transfer protein (nsLTP)	0,6 ISU-E	
Noz	nJug r 3	Lipid transfer protein (nsLTP)	1 ISU-E	
Pêssego	rPru p 3	Lipid transfer protein (nsLTP)	6.5 ISU-E	
Artemisia	nArt v 3	Lipid transfer protein (nsLTP)	0,8 ISU-E	
Oliveira	nOle e 7	Lipid transfer protein (nsLTP)	65 ISU-E	

PR-10

Amieiro	rAln g 1	PR-10 protein	1,2 ISU-E	
Polen de Aveleira	rCor a 1.0101	PR-10 protein	0,7 ISU-E	
Avelã	rCor a 1.0401	PR-10 protein	3,4 ISU-E	
Maçã	rMal d 1	PR-10 protein	4,1 ISU-E	
Pêssego	rPru p 1	PR-10 protein	4,2 ISU-E	
Soja	rGly m 4	PR-10 protein	0,7 ISU-E	
Amendoim	rAra h 8	PR-10 protein	0,7 ISU-E	

LTP – nOle e 7 – 65 ISU
LTP - rPru p 3 -6,5 ISU



Risco de anafilaxia
ADRENALINA

Reatividade Cruzada : Frutos F. Rosáceas

ImunoCAP ISAC

FVM, sexo M, 17 anos - Lisboa

Asma , RA : IE ácaros 5 anos

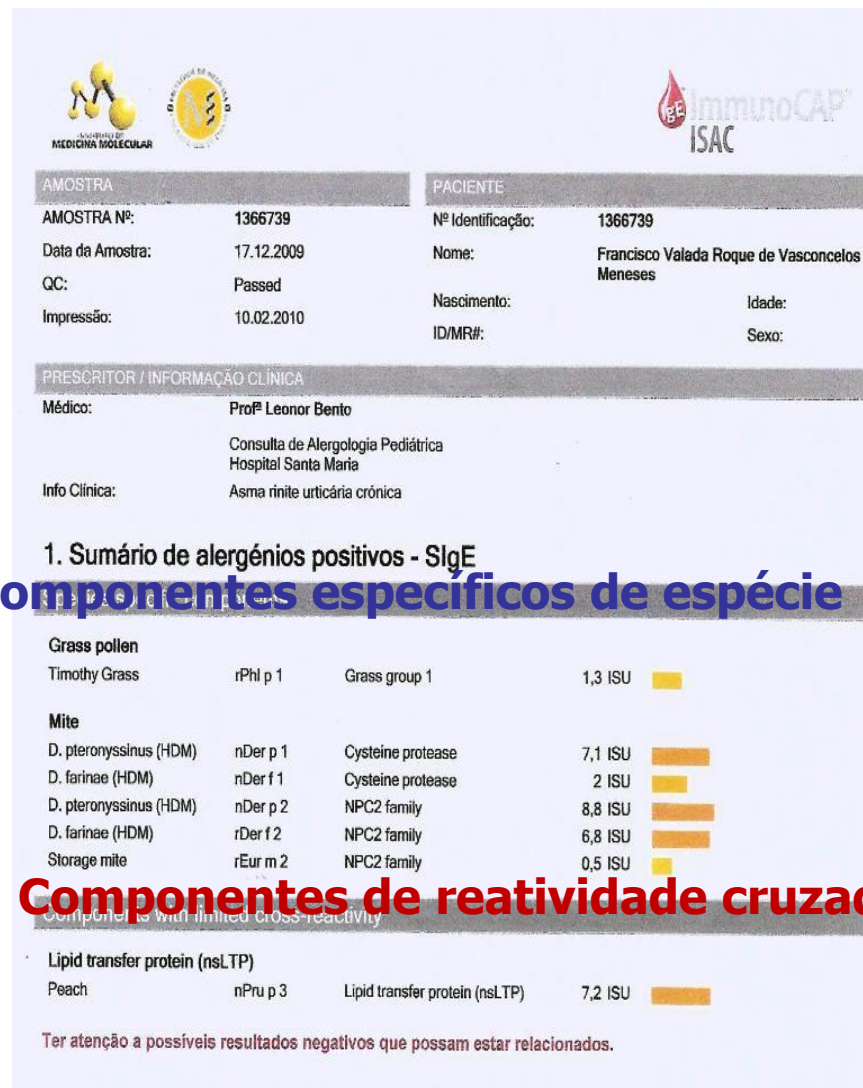
Urticária+Sudação - após ingestão de maçã e alface

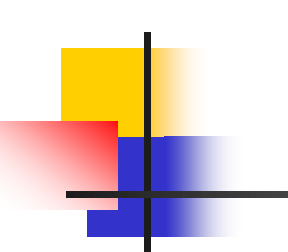
Urticária : água fria e exercício físico

IgE específicas (KU/L)

- Gramíneas (Iolium) -4,88
- Pêssego - 11.9
- Maçã – 13.2
- Ameixa - 1.14
- Laranja – 1.09

nsLTP Pru p 3 – 7,2 ISU





Reatividade Cruzada : Frutos F. Rosáceas maçã , pêsego

FVM, sexo M, 17 anos - Lisboa

Asma , RA : IE ácaros 5 anos

Urticária+Sudação - após ingestão de maçã e alface

Co-factor - exercício físico

Risco de Anafilaxia

ADRENALINA

ImunoCAP ISAC

Components with limited cross-reactivity

Lipid transfer protein (nsLTP)

Peach

nPru p 3

Lipid transfer protein (nsLTP)

7,2 ISU



Ter atenção a possíveis resultados negativos que possam estar relacionados.

nsLTP Pru p 3 – 7,2 ISU

Alergia Alimentar - Reacção cruzada

Considerações Finais

A existência de proteínas com estrutura molecular semelhante ,
“Panalergénios”, confunde o nosso sistema imunológico e permite que um anticorpo IgE específico para um alérgeno dirigido para um alimento ou um pólen, possa reconhecer uma proteína alérgénica de outra fonte mas com estrutura molecular homóloga.



Bet v 1



Pru av 1



Bet v 2

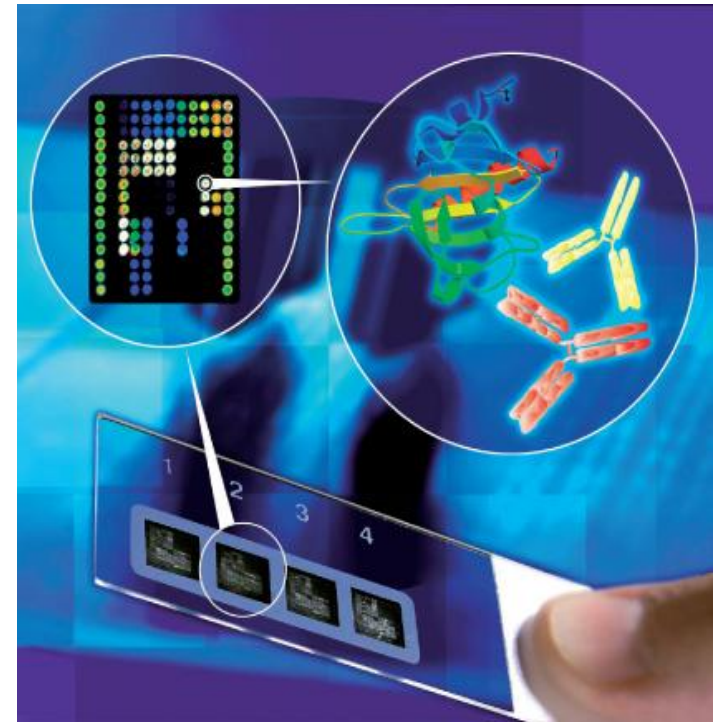


Hev b 8

Alergia Alimentar - Reacção cruzada

Considerações Finais

O conhecimento da estrutura molecular das principais proteínas alergénicas animais e vegetais (**base de dados**), a utilização de alergénios purificados ou recombinantes e o desenvolvimento das técnicas de **microarray**, vieram permitir grandes avanços no diagnóstico e na compreensão de alguns quadros de Alergia Alimentar e de Reatividade Cruzada entre AA e Alergénios não alimentares.



Alergia Alimentar - Reacção cruzada

Considerações Finais

Mas muito caminho
há ainda por
desbravar !

ALIMENTOS

Prup 3 -ITCGQVSSALAPCIPYVRGGG-AVPPA-CCNGIRNVNRLARTTPDRQAACNCLKQLSASVPG-VNPNAAALPGKCGVHPYK--
EASTNCATVK 91

Prur 3 -ITCGQVSSSLAPCIPYVRGGG-AVPPA-CCNGIRNVNRLARTTPDRRTACNCLKQLSASVPG-VNPNAAALPGKCGVNPYK-EASTNCATVK 91

Prud 3 -ITCGQVSSNLAPCIPYVRGGG-AVPPA-CCNGIRNVNRLARTTADERRAACNCLKQLSASVPG-VNPNAAALPGKCGVNPYK-EASTNCATVK 91

Prur 3 -ITCGQVSSNLAPCIPYVRGGG-AVPPA-CCNGIRNVNRLAKTTADRQTAACNCLKQLSASVPG-VNPNAAALPGKCGVNPYK-EPSTNCATVK 91

Mal d 3 -ITCGQVSSSLAPCIPYVRGGG-AVPPA-CCNGIRNVNRLARTTADRQTAACNCLKQLSASVPG-VNPNAAALPGKCGVNPYK-EPSTNCATVK 91

Aspo 101 -ITCG-ADSKIGPCVSYVMGKGL 22

Aspo 102 -ISCGQAQVMSPCVNYARG 19

Zeam 14 AISCQVVASAIAPCISYARGQGSGPSAGCCSGVRLNNAARTTADERRAACNCLKLNAAGVSG-LNAGNAASPSKCGVSIPTT-ISTSDCSRNV 93

Lac s 1 AISCQVQVIANLA 12

Cor a 8 SLTCPQIKGNLTPCVLYLKNKG-VLPPSCCKGVRAVNDASRTSDRQSAACNCLKDTAKGLAG-LNPNAAALPGKCGVNPYK-EPSTNCATVK 92

Dou c VITCGQVIGALAPCLGVLRQVNVVPLTCCNVVRGLNNAARTTLDKRTACCGCLKQTANAVTG-LNPNAAALPGKCGVNPYK-EPSTNCATVK 94

Cas s 3 SITCQVSKSLMPCLTYLKSNGGSPFGTCCQGVKL 36

Vit v 1 TVTCGQVASALSPCIDVLQKDGAAPAGSCCX-KXLSSA 37

LÁTEX

Hev b 12 -ITCGQVQSAALVPLSYLKITG-PTTPATCCNGVRTINNAAKTTADERTACQCLKSAAGSVKG-LNPTTVAGLPGKCGVNPYK-EPSTNCATVK 92

PÓLENES

Art v 3 ALTCSQVWINKSPCLSYLK-QGGEVPADCCAGVKGHND

Par j l(fragmento)QETCGTIVRALMPCLPFVQCKEKEPSKGGCCSGAKRLDGETKGPQRVHAECQQTAMKTYSD-IDGKLVSEVPKHCGVDSKLPPIDVNMDCKITVG 95

Ole e 7 APSQSTVIALLTSCVSYIDDQ 21

ARABIDOPSIS

Ara t ALSGQVNSMLAACIGYVLQGG-VIPPA-CCSGVNMNLSIAKTTTPDRQAACNCLKQASAGVSG-LNAGNAASPSKCGVNPYK-EPSTNCATVK 93

seqüências homólogas de alérgenos