Um caso peculiar de anafilaxia a maçã e feijão-verde

A peculiar case of anaphylaxis to apple and grean-beans

Data de recepção / *Received in*: 28/08/2014
Data de aceitação / *Accepted for publication in*: 06/12/2014

Rev Port Imunoalergologia 2015; 23 (1): 21-27

Raquel Gomes[1], Jorge Viana[1], Isabel Carrapatoso[1], Carlos Loureiro[1], Bartolomé Borja[2], Ana Todo-Bom[1]

[1] Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal
[2] Bial-Aristegui, Bilbao, Espanha

RESUMO

Introdução: Na alergia alimentar é frequente a reatividade cruzada entre aeroalergénios e alergénios alimentares, tendo como exemplo a síndrome bétula-maçã. No entanto, a alergia a Rosaceas (maçã) por sensibilização a Bet v 1 é caracterizada mais frequentemente por manifestações clínicas ligeiras (síndrome de alergia oral), sendo um fenótipo típico do norte da Europa. **Descrição do caso**: Doente do sexo masculino, 54 anos, residente em Portugal, com antecedentes de rinite e três reações anafiláticas após ingestão de maçã e feijão-verde. Do estudo alergológico salientam-se testes cutâneos e/ou IgE específica positivos para pólen de *Betula sp.,* maçã e feijão-verde associados a um perfil de sensibilização a Bet v 1 e Gly m 4. **Discussão/Conclusão**: A análise inicial, atendendo ao quadro clínico, sugere alergia a Rosaceas por sensibilização a LTP, que não se confirma, identificando-se antes sensibilização a Bet v 1 e cuja gravidade parece estar associada à cosensibilização a Gly m 4.

Palavras-chave: anafilaxia, Bet v 1, bétula, Gly m 4, maçã, feijão-verde

ABSTRACT

Introduction: *Cross-reactivity between aeroallergens and food is frequent in food allergy, taking as an example the birch--apple syndrome. However, allergy to Rosaceae (apple) due to sensitization to Bet v 1 is characterized by mild clinical manifestations (oral allergy syndrome), a typical phenotype of northern Europe.* ***Case description:*** *Male patient, 54 years, resident*

in Portugal, with history of rhinitis and three anaphylactic reactions after ingestion of apple and green-beans. The allergologic study showed positive skin prick tests and/or specific IgE to birch, apple and green beans, associated with a profile of sensitization to Bet v 1 and Gly m 4. ***Discussion/Conclusion:*** *The initial clinical analysis seems to suggest allergy to Rosaceae by LTP sensitization. However, sensitization to birch and to Bet v 1 protein was confirmed and severity seems to be associated with the presence of sensitization to Gly m 4.*

Keywords: *anaphylaxis, apple, Bet v 1, birch, Gly m 4, green beans.*

INTRODUÇÃO

A alergia alimentar é definida como uma resposta adversa resultante de uma reação imunológica específica, que ocorre de forma reprodutível, na exposição a um determinado alimento e estima-se que atinja 2 a 10% da população mundial. Entre as reações imunológicas observadas na alergia alimentar as mais frequentemente descritas são as imediatas, mediadas por IgE, após ingestão, inalação ou contato com proteínas alimentares[1]. As manifestações de alergia alimentar podem variar de ligeiras a graves, desde uma manifestação exclusivamente cutânea ou gastrointestinal ligeira até formas associadas a asma ou até mesmo choque anafilático, com risco de vida. A gravidade das reações depende de vários factores, por exemplo a quantidade de alimento ingerido, concentração do alergénio no alimento causal, co-ingestão de outros alimentos, bebidas alcoólicas, tipo de processamento e fatores dependentes do doente como a idade, estados de hiperabsorção intestinal (hipertiroidismo, jejum prolongado, exercício físico), doenças concomitantes (asma) e o grau de educação do doente para a doença (negação, desconhecimento do plano de ação)[1].

Na alergia alimentar a reatividade cruzada é frequente e ocorre quando um alergénio apresenta homologia com outra proteína alimentar que se encontra num alimento diferente ou até mesmo num aeroalergénio. Os pacientes com clínica e sensibilização primária a pólenes frequentemente exibem reações adversas após a ingestão de uma ampla variedade de alimentos. Deste modo a alergia alimentar pode ainda ser classificada em reações de classe 1 e classe 2, sendo esta última caracterizada por reatividade cruzada entre aeroalergénios e alergénios alimentares, de que são exemplo as várias síndromes pólen-fruto (SPF)[2]. Os alergénios alimentares envolvidos nas reações de classe 2 são, na sua maioria, termolábeis e sensíveis à digestão enzimática gástrica sendo a estabilidade durante o processo de digestão um factor de risco para reações mais graves. Outros fatores que influenciam a existência de reação compreendem fatores geográficos e culturais como o tipo de alimentação e a prevalência de determinado pólen numa região, condicionando diferentes padrões clínicos na SPF[2].

A manifestação clínica mais frequente na SPF é a síndrome de alergia oral (SAO), caracterizada por manifestações clínicas restritas à cavidade oral como prurido, rouquidão, edema labial ou da língua, faringite e edema laríngeo, habitualmente sem obstrução. No entanto, podem também ocorrer reações sistémicas graves, como edema obstrutivo da laringe, urticária, asma ou mesmo choque anafilático[3].

Algumas das estruturas proteicas principais responsáveis pelo desenvolvimento da SPF são as profilinas, as proteínas de transferência de lipídios (LTPs) e as proteínas homólogas da Bet v 1. As profilinas são consideradas panalergenios, presentes em todas as células eucariotas exibindo extensa reatividade cruzada imu-

nológica entre alergénios inalantes e alimentares[3]. São termolábeis e altamente susceptíveis à digestão pela pepsina mas não à saliva humana sendo esta a razão para a sua principal manifestação clínica ser a SAO. Profilinas alergénicas estão descritas em vários pólenes, frutos, produtos hortícolas e no látex[3-4]. A relevância clínica da sensibilização a profilinas alimentares é ainda discutível embora já inequivocamente demonstrada na alergia ao melão, tomate e banana, nos países mediterrâneos, e uma vez excluída sensibilização ao látex e LTPs[5]. As LTPs são consideradas um panalergénio e encontram-se em pólenes, em fontes alimentares vegetais e também no látex. Com um peso molecular que varia de 7kDa a 9kDa, pertencem ao grupo das proteínas do tipo PR-14 e estão preferencialmente localizadas na pele dos alimentos. A sensibilização a estas proteínas é especialmente marcada na área mediterrânica, sendo consideradas *alergénios major* na alergia a Rosaceas. São proteínas termoestáveis e com elevada resistência à digestão pela pepsina[3-4]. Por esta razão, as manifestações clínicas são habitualmente mais graves. A Bet v 1, é uma proteína do grupo das proteínas PR--10, e o alergénio *major* do pólen de *Betula sp*[6]. Caracteristicamente a sensibilização primária no SPF, no caso de pólen de *Betula sp.,* ocorre por via inalada particularmente nas áreas de maior frequência deste pólen como no Centro e Norte da Europa, sendo uma das causas mais comuns de asma e rinoconjuntivite[6, 7]. Com um peso molecular entre 17 a 18 kDa os homólogos da Bet v 1 são termolábeis e susceptíveis à digestão pela pepsina [8]. Estão descritas em inúmeros alimentos como na avelã, amendoim, kiwi, aipo, cenoura e frutas da família das Rosaceas (maçã, pêssego, cereja, pêra)[6]. A SPF por reatividade cruzada a Bet v1 é clinicamente caraterizada por uma SAO. No entanto, reações mais raras como urticária, asma e mesmo choque anafilático podem ocorrer. A proteína homóloga Bet v1 da soja (Gly m 4) está associada com reações graves no consumo de soja e é considerada um marcador de gravidade na alergia alimentar[7].

APRESENTAÇÃO DE CASO CLINICO

Doente do sexo masculino de 54 anos, caucasiano, residente em Leiria e construtor civil, enviado à consulta de Imunoalergologia por provável reação anafilática a maçã e feijão verde. A primeira reacção decorre alguns minutos após ingestão de maçã crua, com casca, caracterizada por edema peri-ocular, urticária, dispneia com sibilância audível e opressão torácica que resolveu espontaneamente. Este quadro repetiu-se posteriormente duas vezes com nova ingestão de maçã (crua, com casca), o último com necessidade de recorrer ao serviço de urgência, sendo medicado para ambulatório com levocetirizina e indicação de evicção de maçã. Este quadro repete-se, meses após os anteriores, com a ingestão de sopa de feijão-verde. Na colheita detalhada da história foram descritos episódios de angioedema palpebral com consumo de pêra (crua, com casca), cereja e amêndoa, que o doente sempre desvalorizou. O doente nega reacção com outras leguminosas, pelo que mantém consumo, e nunca ingeriu soja ou derivados. Após interrogado, nega contribuição de outros factores adjuvantes da reacção tais como a prática de exercício físico imediatamente antes ou após o consumo destes alimentos, intercorrência infecciosas ou consumo de álcool. Trata-se de um doente com antecedentes conhecidos de rinoconjuntivite, exclusivamente sintomática no período de abril a junho com inicio pelos 30 anos de idade, hipertensão arterial e dislipidémia encontrando-se medicado com indapamida, sinvastatina e omeprazol; sem hábitos tabágicos, etílicos ou toxicómanos. Na primeira consulta de Imunoalergologia é medicado com adrenalina sc (Anapen®), recomendada evicção de frutos Rosaceas e feijão-verde e é-lhe cedido um plano de emergência.

Realizaram-se testes cutâneos prick com extratos comerciais a aeroalergénios (bateria Ga2len[9]), alimentos (frutos frescos e produtos hortículas) e alergénios moleculares disponíveis (Pru p 3, Pru p 4); testes *prick-to-prick* a maçã, pêra e feijão-verde; doseamentos de IgE total e específicas (*ImmunoCAP, Phadia*)em conformidade com os

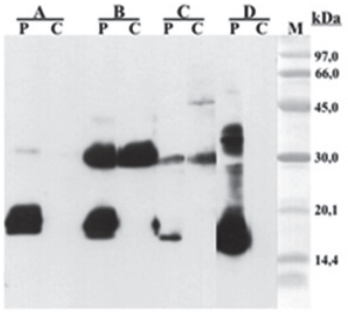
testes cutâneos e suspeita clínica; hemograma e estudo bioquímico; pletismografia respiratória; *immunoblotting* pelo método SDS-PAGE com extratos de *Betula sp*., maçã e feijão-verde e estudo por inibição com feijão verde como fase sólida e como inibidores o pólen de bétula e maçã.

Dos resultados salientam-se testes cutâneos e/ou IgE específica positivos para pólen de *Betula sp.* e *Quercus sp*., maçã, outros frutos da família Rosaceae e feijão-verde. Foram negativos os testes a produtos hortícolas e restantes leguminosas. Relativamente aos alergénios moleculares, o doente apresentou um perfil de sensibilização a PR-10 com Gly m 4 positivo (Quadro I). O estudo por SDS-PAGE *Immunoblotting* (Figura 1 – A) demonstrou ligação da IgE a bandas de peso molecular de 17kDa nos extratos de pólen de *Betula sp*, maçã e feijão-verde e o estudo por inibição demonstrou inibição total da ligação de IgE à banda de 17-kDa do feijão-verde (fase sólida) quando se utilizaram pólen de *Betula sp* e maçã como inibidores (Figura 1 – B). Observa-se ainda uma banda de fixação de IgE no peso molecular de 30-45kDa que surgindo simultaneamente no soro do paciente e no soro do controlo não se valorizou. Relativamente ao hemograma, estudo bioquímico geral e pletismografia respiratória não se registaram alterações e o valor de IgE total foi de 101UI/ml.

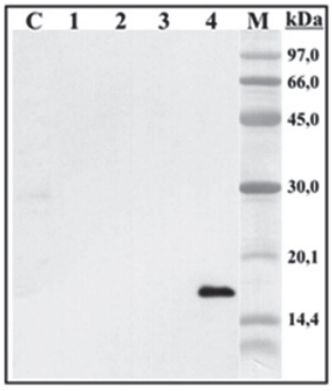
Quadro I. Resultados obtidos nos testes cutâneos e doseamento de IgE específica.

Histamina (10 mm)	Testes cutâneos prick (mm)	Prick-to-prick (mm)	IgE específica (kU/L)
Pólen de Betula verrucosa	9	–	6,31
Pólen de Alnus glutinosa	0	–	–
Pólen de Quercus alba	5	–	7,69
Maçã	4	Casca crua = 14	0,53
		Casca cozida = 0	
		Polpa crua = 9	
		Polpa cozida = 6	
Feijão-verde	–	Crú = 10	0,01
		Cozido = 5	
Pêra		Casca = 5	
		Polpa = 4	
Cereja	–	–	3,95
Amêndoa	–	–	0,44
Pru p 4	4	–	0,01
Pru p 3	0	–	0,04
Bet v 1	–	–	11,5
Gly m 4	–	–	4,12
CCD	–	–	0,12

Legenda: "–" = não disponível



A
A) extrato de maçã (casca); B) extrato de maçã (polpa);
C) extrato de feijão-verde; D) extrato de pólen de bétula
P: soro do doente
C: soro de controlo (indivíduos não atópicos)
M: peso molecular



B
C: Soro de controlo; M: peso molecular
1: Soro do paciente pré-incubado com extrato de feijão-verde
2: Soro do paciente pré-incubado com extrato de maçã (casca)
3: Soro do paciente pré-incubado com extrato de pólen de bétula
4: Soro do paciente pré-incubado com extrato de soro de cordeiro

Figura 1. Resultados de *Immunoblotting* SDS-PAGE (A) e estudo por inibição (B)

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

Estão descritos 5 padrões de alergia a Rosaceas por envolvimento das proteínas homólogas Bet v 1, LTPs e profilinas de forma isolada ou combinada. Na Europa do Norte e Central a monosensibilização a proteínas homólogas de Bet v 1 é o perfil mais comum responsável pela alergia às Rosaceas, podendo ser também por co-sensibilização com profilina ou mesmo por monossensibilização a esta última. A alergia à maçã é a mais frequente contrariamente ao sul europeu onde a mais frequente é ao pêssego. As manifestações clinicas da alergia alimentar associadas a esta polinose são ligeiras (SAO) mas estão descritas reações mais graves apesar de raras, particularmente se existir co-sensibilização. Os pacientes com sensibilização a profilina destacam-se por terem outras manifestações alérgicas na presença de vários pólenes e na ingestão de outros alimentos para além das Rosaceas[6]. Em contraste, na zona do Mediterrâneo, a alergia a Rosaceas é essencialmente por monossensibilização a LTPs, monossensibilização a profilinas ou co-sensibilização de ambas, sendo rara a associação desta alergia a Bet v 1. Na sensibilização a LTP, quando em monossensibilização, as manifestações clínicas de alergia tendem a ser mais graves, podendo variar desde uma reação cutânea ligeira ao choque anafilático. Quando em co-sensibilização com a profilina o quadro clinico é tendencialmente de SAO o mesmo se verificando na monossensibilização a profilina[6]. Especula-se que estas diferenças geográficas são explicadas pelos hábitos alimentares particulares de cada região e pela exposição a diferentes pólenes[4].

A apresentação sistémica e a gravidade da sintomatologia do doente pareciam sugerir um caso de sensibilização a LTP. No entanto, confirmou-se uma sensibilização intensa a *Betula sp.* e PR-10. Este é um padrão típico da Europa do Norte e não Mediterrânico, num doente que nunca residiu fora do país. Para esclarecimento deste caso foram testados várias espécies de pólenes que poderiam reagir cruzadamente com o pólen de *Betula sp.*, nomeadamente outro pólen da família Betulaceae, o pólen de amieiro, este mais frequente em Portugal que, no

entanto, foi negativo, e pólenes da família das Fagaceae, como o pólen de carvalho, este positivo. O calendário de sintomas do doente é compatível com o período de polinização da família Betulaceae e Fagaceae. Uma possível explicação para a sensibilização deste doente será a reactividade cruzada a proteínas PR-10 presentes nos dois tipos de pólenes.

A ocorrência de múltiplos episódios sistémicos, na ausência de factores adjuvantes de reação enquadrados nos resultados obtidos, reforça a originalidade deste caso.

Relativamente aos alimentos envolvidos, são todos da família das Rosaceas, excepto o feijão-verde. A presença do feijão-verde como alimento desencadeante motivou o estudo por *immunoblotting*, pois à data do estudo apenas estavam descritas proteínas LTP na sua composição (Pha v 3)[10]. No entanto, recentemente, foram já identificadas proteínas PR-10 neste alimento (Pha v 6)[11]. O estudo por *immunoblotting* mostrou ligação da IgE a uma banda de 17kDa no pólen de bétula, maçã e feijão-verde, compatível com proteínas homólogas da Bet v 1[8]. O estudo por inibição demonstrou inibição total da ligação de IgE à banda de 17-kDa do feijão-verde (fase sólida) quando se utilizaram pólen de *Betula sp* e maçã como inibidores e este resultado apoia a sensibilização primária descrita na síndrome polén *Betula sp*--maçã. Também digno de nota neste doente é a sensibilização a Gly m 4, identificada como a proteína homóloga PR-10 da soja, um conhecido marcador de gravidade na alergia alimentar[7], que poderá ter contribuído para a intensidade das reações.

A imunoterapia específica (SIT) é um tratamento conhecido e eficaz para alergia ao pólen e estudos sugerem efeitos benéficos da SIT a pólen de *Betula sp* na alergia alimentar por reatividade cruzada com envolvimento de proteínas PR-10[12], como a que se encontra no presente caso clínico. Foi proposto ao doente imunoterapia a pólen de *Betula sp* encontrando-se atualmente com 1 ano de tratamento, sem qualquer tipo de reação adversa. Destaca-se que ao longo deste ano o doente se mantém clinicamente estabilizado. Aconselhou-se evicção de todas as frutas da família das Rosaceas dado tratar-se de um panalergénio distribuído de forma comum nestes alimentos e tendo em conta a probabilidade de reacção e a gravidade da mesma. Apesar deste conselho o doente referiu consumo inadvertido de amêndoa e, consequentemente, edema pálpebral bilateral ligeiro que cedeu à levocetirizina. Manteve desde sempre evicção a feijão--verde sendo também aconselhado a não ingerir soja dados os resultados aferidos e o facto de nunca ter consumido. Não se aconselhou à evicção de outras leguminosas uma vez que têm sido consumidas sem reacção.

Este caso alerta para a importância do estudo imunológico e molecular aprofundado tendo em vista a melhor caracterização do perfil de sensibilização individual, particularmente nos casos com apresentação menos comum.

Declaração de conflitos de interesse: Nenhum.

Contacto
Raquel Gomes
Serviço de Imunoalergologia
Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
Av. Bissaya Barreto – Praceta Prof. Mota Pinto
3000-075 Coimbra
E-mail: ana.rfg@hotmail.com

REFERÊNCIAS

1. Burks AW, Tang M, Sicherer S, Muraro A, Eigenmann PA, Ebisawa M, et al.. ICON: food allergy. J Allergy Clin Immunol 2012;129: 906-20.
2. Breiteneder H, Ebner C. Molecular and biochemical classification of plantderived food allergens. J Allergy Clin Immunol 2000;106: 27-36.
3. Egger M, Mutschlechner S, Wopfner N, Gadermaier G, Briza P, Ferreira F. Pollen-food syndromes associated with weed pollinosis: an update from the molecular point of view. Allergy 2006; 61:461-76.
4. Hauser M, Roulias A, Ferreira F, Egger M. Panallergens and their impact on the allergic patient. Allergy Asthma Clin Immunol 2010;18;6:1.

5. Asero R, Mistrello G, Roncarolo D, Amato S, Zanoni D, Barocci F. Detection of clinical markers of sensitization to profilin in patients allergic to plant-derived foods. J Allergy Clin Immunol 2003;112:427-32.
6. Sastre J. Molecular diagnosis in allergy. Clin Exp Allergy 2010;40:1442-60.
7. Berneder M, Bublin M, Hoffmann-Sommergruber K, Hawranek T, Lang R. Allergen chip diagnosis for soy-allergic patients: Gly m 4 as a marker for severe food-allergic reactions to soy. Int Arch Allergy Immunol 2013;161:229-33.
8. Geroldinger-Simic M, Zelniker T, Aberer W, Ebner C, Egger C, Greiderer A, et al. Birch pollen-related food allergy: clinical aspects and the role of allergen-specific IgE and IgG4 antibodies. J Allergy Clin Immunol 2011;127:616-22.
9. Bousquet J., Burbach G., Heinzerling L. M., Edenharter G., Bachert C., Bindslev-Jensen C., et al., GA2LEN skin test study III: Minimum battery of test inhalant allergens needed in epidemiological studies in patients. Allergy 2009: 64: 1656-62
10. Zoccatelli G1, Pokoj S, Foetisch K, Bartra J, Valero A, Del Mar San Miguel-Moncin M, et al. Identification and characterization of the major allergen of green bean (Phaseolus vulgaris) as a non-specific lipid transfer protein (Pha v 3). Mol Immunol 2010;47:1561-8
11. Walter M.H., Liu J.W., Grand C., Lamb C.J., Hess D. Bean pathogenesis-related (PR) proteins deduced from elicitor-induced transcripts are members of a ubiquitous new class of conserved PR proteins including pollen allergens. Mol. Gen. Genet 1990; 222:353-60
12. Bolhaar S, Tiemessen M, Zuidmeer L, van Leeuwen A, Hoffmann-Sommergruber K, Bruijnzeel-Koomen C, et al. Efficacy of birch-pollen immunotherapy on cross-reactive food allergy confirmed by skin test and double-blind food challenges. Clin Exp Allergy 2004;34: 761–9.