



Indução de tolerância às proteínas do leite de vaca em adolescente com anafilaxia

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

Centro de Imunoalergologia, Hospital CUF Descobertas, Lisboa

Resumo

A alergia às proteínas do leite de vaca (APLV) é cada vez mais prevalente e persistente, sendo a dieta de evicção difícil; as reacções adversas por ingestão de alérgeno oculto são frequentes, impondo alternativas terapêuticas. Reportamos o caso de uma 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, submetida com sucesso a protocolo de indução de tolerância ao LV, tendo-se alcançado uma dose diária de 200ml. Este procedimento, aplicado por equipas especializadas, afigura-se como uma estratégia terapêutica inovadora na APLV grave, influenciando a história natural da doença e prevenindo a ocorrência de acidentes, possibilitando assim uma melhoria significativa da qualidade de vida.

Palavras-chave: alergia, adolescente, anafilaxia, indução de tolerância, leite de vaca, tratamento.

Acta Pediatr Port 2012;43(4):172-5

Cow's milk tolerance induction in an adolescent with anaphylaxis

Abstract

Cow's milk allergy (CMA) is increasingly prevalent and with longer duration, being the elimination diet often difficult; the occurrence of adverse reactions by ingestion of hidden allergens are common and therefore an alternative therapeutic is needed. We report the case of an adolescent with a history of severe CMA, with several episodes of anaphylaxis after ingestion of hidden allergen, successfully submitted to a cow's milk tolerance induction protocol, reaching a daily dose of 200ml. Applied by experienced specialists, 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.

Recebido: 16.12.2010

Aceite: 13.12.2012

Key words: adolescent, allergy, anaphylaxis, cow's milk, treatment, tolerance induction.

Acta Pediatr Port 2012;43(4):172-5

Introdução

A alergia alimentar assume uma prevalência e gravidade crescentes, sendo causa frequente de anafilaxia¹ e podendo resultar em desfechos fatais mesmo com ingestão de doses mínimas do alérgeno². É uma entidade muito desafiante na prática clínica, sendo as opções terapêuticas limitadas. A possibilidade de uma abordagem activa, para induzir a tolerância alimentar, tem sido tentada com sucesso variável³⁻⁵.

A alergia às proteínas do leite de vaca (APLV) afecta até 2,5% das crianças nos primeiros anos de vida, constituindo a alergia alimentar mais comum em idade pediátrica⁶.

Apesar da maioria das crianças que apresentam APLV na primeira infância resolver a doença até à idade escolar, uma percentagem considerável mantém a clínica durante a segunda década de vida^{6,7}. O tratamento convencional da APLV, além da resolução dos episódios agudos, consiste na evicção das proteínas do leite de vaca (LV); no entanto, nos casos de APLV persistente grave, o prognóstico é menos favorável e a probabilidade de acidentes por exposição a alérgeno oculto é elevada, ocorrendo anualmente em até 20% dos casos⁶. Torna-se essencial a identificação de uma alternativa terapêutica, o que justifica que o LV seja o alérgeno mais investigado na indução de tolerância alimentar³⁻⁶.

Relato de caso

Adolescente do sexo feminino, 15 anos de idade, com antecedentes familiares de atopia e pessoais de rinite alérgica persistente moderada, sensibilizada a ácaros, referindo quadro de APLV diagnosticada aos 4 meses de idade, manifestada inicialmente por urticária e angioedema generalizados imediatamente após ingestão de diferentes fórmulas lácteas (FL)

Correspondência:

Mariana Couto
Centro de Imunoalergologia
Hospital CUF-Descobertas
Lisboa, Portugal
marianafercouth@gmail.com

adaptadas. No período neonatal ocorreu ingestão de FL nas primeiras 48 horas de vida, ficando posteriormente sob aleitamento materno exclusivo até aos 4 meses. Foi observada em consulta de Imunoalergologia tendo realizado testes cutâneos por picada (TC) e doseamentos de IgE específica (sIgE) que confirmaram o quadro de APLV IgE mediada. Foi iniciada FL extensamente hidrolisada com excelente tolerância e foi sendo confirmada regularmente a sensibilização ao LV através do doseamento de sIgE (Quadro I).

Na infância, sempre que contactava acidentalmente com LV, apresentava queixas muco-cutâneas e, a partir dos 9 anos, apresentou vários episódios de anafilaxia grave, com recurso a auto-administração de adrenalina e justificando vários internamentos hospitalares. Em Agosto de 2009, após a ingestão de “bola-de-Berlim”, manipulada na confeitaria com pinça contaminada com LV, desenvolveu episódio de anafilaxia (rinoconjuntivite, urticária/angioedema da face, dor abdominal) que resolveu após administração de adrenalina.

Considerando o quadro clínico, na primavera de 2010, após explicação detalhada dos riscos e das vantagens do procedimento, é proposto à adolescente e à família iniciar um protocolo de indução de tolerância para as proteínas do LV (detalhado no Quadro II). Foram repetidos TC para LV (6 mm de pápula média), caseína (9 mm), α -lactoalbumina (7,5 mm) e β -lactoglobulina (6 mm).

Foi recomendada a ingestão diária das doses de manutenção, sempre após a refeição e sem exercício físico vigoroso nas 2 horas subsequentes.

No dia seguinte à primeira visita do protocolo, imediatamente após ingestão de refeição com “natas de soja” num restaurante, tendo sido garantido não conter LV, manifestou reacção anafiláctica (eritema e angioedema facial, dificuldade respiratória, prurido faríngeo, rinoconjuntivite); tomou 10 mg de cetirizina e 20mg de prednisolona e, por agravamento progressivo, fez auto-administração de adrenalina, com resolu-

Quadro I. Evolução temporal da IgE total (UI/L) e das IgEs específicas (KUA/L)

Data	IgE total	IgEs específicas			
		Leite de vaca	Caseína	α -lactoalbumina	β -lactoglobulina
2003	28	30,5	0	0	0
2004	119	20,0	23,8	0	0
2005	103	11,5	13,8	0	0
2006	157	15,8	25,8	0	0
2007	174	23,0	28,9	0	0
2008	223	26,0	34,0	0	0
2009	122	15,1	19,8	0	0

Quadro II. Protocolo de indução de tolerância ao leite de vaca adaptado para este caso

1ª visita (31/3/2010)	2ª visita (26/4/2010)	3ª visita (4/6/2010)	4ª visita (11/6/2010)	5ª visita (26/7/2010)	6ª visita (6/9/2010)	7ª visita (24/11/2010)
Intervalo entre doses: 20 a 30 minutos			Intervalo entre doses: 20 a 120 minutos			
1 gota SL	0,5 ml PO (no domicílio)	2,5 ml PO (no domicílio)	10 ml PO (no domicílio)	25 ml PO (no domicílio)	50 ml PO (no domicílio)	100 ml PO (no domicílio)
2 gotas SL	0,5 ml PO	2,5 ml PO	10 ml PO	25 ml PO	50 ml PO	100 ml PO
3 gotas SL	1 ml PO	5 ml PO	10 ml PO	25 ml PO	(intervalo 2 horas)	(intervalo 2 horas)
4 gotas SL	2 ml PO	10 ml PO†	10 ml PO	25 ml PO	100 ml PO	100 ml PO
0,1 ml PO*	2,5 ml PO	10 ml PO				
0,2 ml PO						
0,5 ml PO						
0,5 ml PO						
0,5 ml PO						
Dose de manutenção‡ 0,5 ml 2xdia	Dose de manutenção 2,5 ml 2xdia	Dose de manutenção 10 ml 2xdia	Dose de manutenção 25 ml 2xdia	Dose de manutenção 50 ml 2xdia	Dose de manutenção 100 ml (manhã) + 50 ml (noite)	Dose de manutenção 200 ml dose única. Dieta livre

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

* 10 minutos depois iniciou irritação faríngea, eritema da face e do 1/3 superior do tronco, sem prurido, encontrava-se normotensa e sem alterações à auscultação; aguardou-se 1 hora e repetiu no passo seguinte 4 gotas SL, retomando depois o protocolo com 0,1 ml sem mais intercorrências. † Cerca de 30 minutos após a toma iniciou estertoração em salva e prurido ocular, administrados 10 mg de cetirizina com boa resposta. Aguardou-se 3 horas até à ingestão seguinte, que decorreu sem intercorrências. ‡ As doses de manutenção são cumpridas no domicílio.

ção. Contactado o imunoalergologista, a dose subsequente de LV foi reduzida para metade e em 24 horas voltou à dose de 0,5 ml 2 vezes por dia, que cumpriu até à segunda sessão. Não se verificaram outros acidentes com ingestões não-programadas de LV até ao final do protocolo, cumprindo actualmente uma dieta sem restrições, com indicação para manter ingestão diária mínima de 200ml de LV. Tem programadas consultas trimestrais.

Discussão

Reconhecido por Hipócrates há mais de 2000 anos como alimento potencialmente desencadeante de reacções adversas, o leite contém numerosas proteínas das quais oito têm potencial alergénico⁸, sendo as caseínas (Bos d 8) e as β -lactoglobulinas (Bos d 5) as mais frequentemente responsáveis pela ocorrência de APLV. A clínica varia desde sintomas mucocutâneos e/ou gastrintestinais, até quadros de anafilaxia potencialmente fatais.

Apesar de classicamente se considerar o prognóstico das APLV como favorável, entre 18 a 50% destes doentes desenvolvem outras alergias alimentares^{6,9,10}, entre 32 a 41% desenvolvem asma, 20% eczema atópico e 20 a 31% rinoconjuntivite⁹, como é o caso da doente que reportamos. Destacamos também que os dados mais recentes revelam uma tendência para duração mais prolongada, sendo relatada 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.

Classicamente, a estratégia de abordagem destes doentes apoia-se na dieta de evicção, na execução regular de sIgE / TC e na prova de provocação oral para documentar o limiar de tolerância. Porém, neste caso específico, devido à ocorrência frequente de anafilaxia com quantidades vestigiais de alergénio oculto, o que evidencia o baixo limiar de tolerância, optou-se por não realizar prova de provocação. Com a enorme variedade de produtos alimentares processados, a dieta de evicção torna-se difícil e associada a um elevado risco de ingestão dos alergénios na forma oculta, com a consequente ocorrência de reacções. Por outro lado, apesar do Decreto-lei nº 126 de 2005 ter vindo a alterar significativamente a legislação da rotulagem, ao introduzir o conceito de alimentos com potencial alergénico *major* de referência obrigatória nos rótulos, diminuindo a probabilidade de ingestão inadvertida, continuam a permitir-se situações de risco na área da restauração, dado o desconhecimento de causa por parte dos funcionários, o que permite até a ocorrência de acidentes graves e potencialmente fatais, tal como se verificou neste caso. Pelo exposto justifica-se, portanto, considerar a indução de tolerância às proteínas do LV.

A indução de tolerância às proteínas do LV tem sido investigada com protocolos e resultados diferentes^{5,11}. Alguns protocolos reportados com sucesso são bastante longos, com durações que rondam os 6 meses¹². Nos protocolos orais *em rush* assiste-se frequentemente à ocorrência de efeitos secundários, que, por vezes, limitam a progressão da indução de tolerância; o primeiro caso de sucesso foi relatado por Bauer

et al e posteriormente seguiram-se os trabalhos de Martorell-Aragonés *et al* e mais recentemente, em 2008, Staden *et al* publicaram os resultados de um protocolo com uma fase de indução acelerada aplicado em 9 crianças, das quais 6 toleraram a dose-alvo de 120 mL de LV na primeira semana, e nas restantes foi alcançada tolerância parcial¹³⁻¹⁶. O inovador protocolo que entretanto desenvolvemos, misto (que se inicia com uma fase *rush* seguida de uma abordagem convencional mais lenta), sub-lingual e oral, usando como extracto alergénico o LV em natureza não-diluído, e prevendo adaptações de doses, tem revelado excelente eficácia e segurança mesmo em quadros com clínica de anafilaxia grave, como reportamos recentemente numa casuística envolvendo 10 doentes que já alcançaram tolerância^{17,18}. Estes resultados parecem ser independentes dos níveis de sIgE prévios ao protocolo, uma vez que, tal como ocorreu no caso em discussão, o mesmo foi já observado por outros autores^{12,17}.

Durante a realização dos protocolos de indução alguns factores associam-se a um risco aumentado de reacções para doses previamente toleradas: esforço físico intenso (nomeadamente podendo associar-se a um processo de anafilaxia induzida pelo exercício dependente da ingestão do alimento), infecções virais, o período menstrual e a co-existência de asma ou rinite mal-controladas¹⁷. Esta possibilidade justifica que os doentes com história de anafilaxia continuem a ser portadores de *kit* de auto-administração de adrenalina, mesmo após conclusão do protocolo. Especialmente na fase de indução, a administração do alergénio não deverá ser feita em jejum¹⁷. A terapêutica anti-alérgica indicada para o controlo das patologias co-existentes deverá ser mantida.

Por fim, salienta-se que o estado de tolerância fica dependente da ingestão mantida do LV, pelo que a sua interrupção pode levar à regressão do estado de tolerância alcançado⁵. Não existindo actualmente marcadores biológicos fiáveis, deve assumir-se que um estado de tolerância definitivo poderá não ser alcançado e reforçar a necessidade da ingestão diária de LV ou derivados, uma vez que, tal como acontece com outros tratamentos crónicos, a adesão pode diminuir ao longo do tempo.

Conclusão

A indução de tolerância às proteínas do leite de vaca realizada por equipas especializadas, com doentes e famílias esclarecidas, francamente motivadas, é uma estratégia terapêutica inovadora e que pode modificar a história natural da APLV, conferindo protecção relativamente à ingestão inadvertida do alergénio, melhorando a qualidade de vida. Importa divulgar este procedimento garantindo que as melhores opções de tratamento são oferecidas às crianças com APLV.

Referências

1. Morais-Almeida M, Gaspar A, Santa-Marta C, Piedade S, Leiria-Pinto P, Pires G, et al. Anafilaxia – Da notificação e reconhecimento à abordagem terapêutica. Rev Port Imunoalergol 2007;15:19-41.
2. Sampson HA. Fatal food-induced anaphylaxis. Allergy 1998; 53:125–30.

3. Oliveira S, Câmara R, Marques S, Prates S, Morais-Almeida M, Rosado Pinto J. Indução de tolerância a alimentos – Ficção ou realidade? Rev Port Imunoalergol 2005;13:347-56.
4. 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.
5. Nowak-Wegrzyn A, Fiocchi A. Is oral immunotherapy the cure for food allergies? Curr Opin Allergy Clin Immunol 2010;10:214-9.
6. Sampson HA, Burks AW. Adverse reactions to foods. In Adkinson NF et al ed. Middleton's allergy: principles and practice. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2008. Cap.65:1433-66.
7. 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.
8. Wal JM. Cow's milk allergens. Allergy 1998; 53:1013-22.
9. Santos A, Dias A, Pinheiro JA. Predictive factors for the persistence of cow's milk allergy. Pediatr Allergy Immunol 2010;21:1127-34.
10. Host A. Clinical course of cow's milk protein allergy and intolerance. Pediatr Allergy Immunol 1998;9(suppl 11):48-52.
11. Skripak JM, Wood RA. Mammalian milk allergy: avoidance strategies and oral desensitization. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2009; 9:259-64.
12. 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.
13. Nieto A, Fernandez-Silveira L, Mazon A, Caballero L. Life-threatening asthma reaction caused by desensitization to milk. Allergy 2010;65:1342-3.
14. Bauer A, Ekanayake Mudiyansele S, Wigger-Alberti W, Elsner P. Oral rush desensitization to milk. Allergy 1999;54:894-5.
15. 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 et Immunopathol 2007;35(5):174-6.
16. Staden U, Blumchen K, Blankenstein N, Dannenberg N, Ulbricht H, Dobberstein K, et al. Rush oral immunotherapy in children with persistent cow's milk allergy. J Allergy Clin Immunol. 2008;122(2):418-9.
17. Piedade S, Morais-Almeida M. Indução de tolerância em alergia alimentar. In: Castro FFM, Galvão CES, eds. Imunoterapia. 1ª edição. São Paulo: Editora Manole Lda; 2011. Cap.10:125-47.
18. Morais-Almeida M, Piedade S, Sampaio G, Santa-Marta C, Gaspar A. Inovação na indução de tolerância oral específica em crianças com anafilaxia às proteínas do leite de vaca. Rev Port Imunoalergol 2010;18(Supl 1):5.