

# IgG4 AGAINST FOODS: WITHOUT VALUE IN THE DIAGNOSIS OF FOOD ALLERGY

## IgG4 ESPECÍFICA DE ALIMENTOS - SEM VALOR NO DIAGNÓSTICO DE ALERGIA ALIMENTAR

Rita Moinho

Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

*Acta Pediatr Port* 2014;45:37-40

### ABSTRACT

Serological tests for IgG4 against different foods are promoted by laboratories for the diagnosis of food allergy. These tests are often positive for many foods but do not correlate with symptoms. There is also a lack of evidence that this antibody has histamine-releasing properties and of controlled studies on the diagnostic value of these tests. Moreover, studies show that food-specific IgG4 is related to repeated exposure to food antigens and its presence is an indicator of immune tolerance. In conclusion, the presence of IgG4 against foods does not indicate food allergy or food intolerance, but rather a physiological immune response to food components and these tests should not be used in the diagnosis of food allergy.

**Keywords:** Food hypersensitivity, diagnosis, immunological tests, IgG4

### RESUMO

Testes serológicos que doseiam a imunoglobulina G4 (IgG4) específica de vários alimentos são promovidos por laboratórios para o diagnóstico de alergia alimentar. É frequente a positividade destes testes para inúmeros alimentos, não se correlacionando com a clínica. Este facto alia-se à falta de evidência científica de propriedades libertadoras de histamina deste anticorpo e à escassez de estudos controlados no valor diagnóstico destes testes. Por outro lado, estudos comprovam que a IgG4 específica de alimentos está relacionada com a exposição repetida a antígenos de alimentos e a sua presença é um indicador de tolerância imunológica.

Em conclusão, os testes de IgG4 específica de alimentos não indicam alergia nem intolerância alimentar, mas antes uma resposta imunológica fisiológica do organismo aos componentes alimentares, não devendo ser utilizados no diagnóstico de alergia alimentar.

**Palavras-chave:** Alergia a alimentos, diagnóstico, testes imunológicos, IgG4

### ALERGIA ALIMENTAR

A alergia alimentar representa uma resposta anormal do sistema imunológico a antígenos alimentares apresentados ao organismo por via oral<sup>1-3</sup> (Quadro I). É uma patologia com um importante impacto na qualidade de vida das crianças afetadas e suas famílias, sendo potencialmente fatal<sup>3-5</sup>. A sua incidência tem vindo a aumentar nas últimas décadas, é mais comum em idade pediátrica e estima-se que afete atualmente cerca de 6% das crianças e 3,7% dos adultos<sup>2,3,5-8</sup>.

Deve suspeitar-se de alergia alimentar quando há uma

ligação entre a história clínica de reação adversa a um alimento e uma base imunológica para a reação<sup>1,6</sup>.

É essencial compreender os mecanismos imunológicos subjacentes e a sua associação com a apresentação clínica, de forma a orientar o pedido de exames auxiliares de diagnóstico<sup>6</sup>.

O diagnóstico de alergia alimentar tem de ser correto, para que a criança não passe por dietas de evicção desnecessárias e que possam conduzir a carências nutricionais<sup>1,7</sup>.

### SISTEMA IMUNITÁRIO E APRESENTAÇÃO DE ANTIGÉNIOS ALIMENTARES

O sistema imunitário é constituído pela imunidade inata e imunidade adaptativa. A imunidade inata atua independentemente do agente invasor (inespecífica), sendo eficaz logo no recém-nascido de termo saudável<sup>4,9</sup>. A imunidade adaptativa desenvolve-se após a apresentação de antígenos, tem um elevado grau de especificidade, adquire maturação nos primeiros anos de vida e possui uma propriedade notável de memória<sup>4,8,9</sup>.

O intestino é o principal órgão a ter o primeiro contacto com alergenos alimentares<sup>2</sup>. O sistema imunitário intestinal, quando bem desenvolvido, permite manter um equilíbrio imunológico com a flora comensal, digerir elevadas quantidades de macronutrientes sem provocar reações imunes e manter uma barreira eficaz contra microrganismos patogénicos<sup>8</sup>. A tolerância é a resposta imunitária normal e esperada aos antígenos alimentares<sup>2</sup>. Nos primeiros meses de vida, o sistema imunitário é continuamente exposto a novos antígenos; no entanto, é também nesta fase que existe maior imaturidade na sua função: maior permeabilidade intestinal, menor

produção de ácido gástrico e baixa secreção de IgA e protease<sup>2,3</sup>. Isto explica porque os lactentes têm menor tolerância a determinadas proteínas da dieta, bem como a maior prevalência de alergia alimentar em idade pediátrica<sup>3,4,8</sup>.

## ANTICORPOS IgG ESPECÍFICOS DE ALIMENTOS E IgG4

Os anticorpos IgG específicos de proteínas alimentares, sintetizados por linfócitos B, estão presentes tanto em crianças atópicas como não atópicas<sup>10,11</sup>. Estes anticorpos começam a ser produzidos, como uma resposta fisiológica, nos primeiros meses após introdução dos respetivos alimentos. Pelos oito anos de idade ocorre diminuição dos níveis destes anticorpos, apesar dos alimentos continuarem a ser ingeridos<sup>8,10,11</sup>.

A IgG4 é uma das subclasses de IgG, sendo a que existe em menor concentração no sangue ao contrário das restantes subclasses, tem uma mínima participação na opsonização e na ativação do complemento, mas as suas funções ainda permanecem incompletamente definidas<sup>12</sup>.

vias de regulação para os dois anticorpos<sup>1,10,11,13</sup>. Este facto, tal como a descoberta, nos anos 80, de um potencial mecanismo de libertação de histamina pela IgG4, levaram à associação desta subclasse de IgG com a existência de uma alergia<sup>1,14</sup>. Estudos posteriores revelaram a existência uma reatividade cruzada entre a IgG4 e o recetor da IgE na membrana dos basófilos; como tal, foi testada a capacidade da IgG4 levar à libertação de histamina pelos basófilos, mas este facto não foi comprovado em estudos científicos<sup>1,14,15</sup>.

Vários estudos já comprovaram que ocorre um aumento dos valores séricos de IgG4 específicos de alergen no decurso de imunoterapia específica aos mesmos alergen<sup>17-19</sup>. Tem sido também demonstrado que a indução de tolerância na alergia alimentar cursa com um aumento na concentração de IgG4 específica a esses alimentos<sup>20</sup>. Da mesma forma, já foi demonstrado que a aquisição natural de tolerância em crianças com alergia ao ovo, bem como às proteínas do leite de vaca, cursa com aumento da IgG4 e diminuição dos títulos de IgE específica das proteínas do ovo ou leite, com consequente aumento do rácio IgG4/IgE<sup>5,10,11,16</sup>.

### QUADRO I - Definições de Alergia e Intolerância Alimentar

Alergia alimentar	Mediada por IgE: reação imunológica a determinado alimento por mecanismos mediados por IgE, com libertação de histamina por ativação de basófilos ou mastócitos. Reações imediatas, cerca de uma hora após ingestão do alimento e potencialmente graves. Exemplo: anafilaxia.
(Reação imunológica a determinado componente alimentar)	Não mediada por IgE/celular: reação imunológica a determinado alimento por mecanismos mediados por células, não mediados por IgE. Exemplo: proctocolite induzida por proteínas do leite de vaca.
	Mista (mediada por IgE e por células): reação imunológica a ambos os mecanismos descritos acima. Exemplo: esofagite eosinofílica.
Intolerância alimentar	Resposta adversa não imunológica a um alimento ou aditivo alimentar como consequência de uma característica individual. Exemplo: intolerância à lactose (por deficiência de lactase).

IgE: Imunoglobulina E

## IgG4 E ALERGIA

Vários factos explicam a associação incorreta da subclasse IgG4 com a patogénese da alergia.

A IgG4, tal como a IgE, é sintetizada por influência das citocinas Th2<sup>1,10</sup>. A IL-4 induz tanto a produção de IgE como de IgG4; no entanto, a IL-10, que inibe a produção de IgE, aumenta a de IgG4, o que sugere diferentes

Por tudo isto, atualmente admite-se que o aumento da IgG4 se relaciona com o bloqueio na reação mediada por IgE e que seja um marcador de exposição antigénica e de tolerância ao alimento<sup>1,10-12,14,16</sup>. A explicação para a presença de títulos elevados de IgG4 específica de alimentos é que, provavelmente, o sistema imunitário de determinados indivíduos tende a reagir mais a determi-

nados antigénios<sup>1</sup>. A positividade destes testes não traduz alergia alimentar, mas reflete a exposição prolongada aos componentes alimentares<sup>1,14</sup>.

## TESTES IgG4

Existem laboratórios por toda a Europa que oferecem a possibilidade de fazer testes em larga escala com o do-seamento da IgG4 para vários alimentos e reivindicam tratar-se de testes fiáveis no diagnóstico de alergia alimentar<sup>1</sup>. Não existem evidências científicas que comprovem a relação entre estes testes e a alergia alimentar<sup>1</sup>. Vários estudos têm concluído que a IgG4 específica de alimentos, que parece estar frequentemente elevada em idade pediátrica, não está relacionada com queixas alimentares<sup>1,14</sup>. Num estudo em que foram comparadas a IgE e a IgG4 específicas de vários alimentos em 13 indivíduos, verificou-se que todos apresentavam resultados positivos de IgG4 e que estes não se relacionaram com a positividade das IgE específicas para os mesmos alimentos<sup>1</sup>.

Assim, os dados existentes na literatura têm permitido afirmar que os testes de IgG4 específicos de alimentos não devem ser utilizados no diagnóstico de alergia alimentar<sup>1,5,11</sup>.

A determinação da IgG4 específica de alimentos poderá vir a ser usada no futuro para determinar o prognóstico de alergia alimentar, nomeadamente calculando o rácio IgG4/IgE, sabendo que quanto maior esta relação, maior a probabilidade de resolução da alergia alimentar<sup>10,11</sup>. Outros possíveis usos deste teste no futuro poderão ser: seleção das crianças para iniciar indução de tolerância oral em vez de iniciar dietas restritivas e previsão das crianças que mais provavelmente possam apresentar reação positiva numa prova de provocação oral a determinado alimento (por valores de IgG4 baixos comparativamente aos de IgE para o mesmo alimento)<sup>10,11</sup>. No entanto, mais estudos são necessários antes de se propor o uso por rotina e dispendioso da IgG4 específica no prognóstico da alergia alimentar.

## DIAGNÓSTICO DE ALERGIA ALIMENTAR

Um diagnóstico correto de alergia alimentar deve incluir história clínica completa e exame físico, equacionar o diagnóstico diferencial e, secundariamente, categorizar do ponto de vista imunopatológico um mecanismo mediado ou não mediado por IgE ou misto<sup>1,3,8,10</sup>.

Os exames auxiliares de diagnóstico indicados no es-

tudo da alergia alimentar são: testes cutâneos *prick* e/ou *prick-prick* e IgE específicas, selecionadas de acordo com os sintomas (quando existe elevada probabilidade de alergia mediada por IgE). Porém, o *gold-standard* é a prova de provocação oral realizada em meio hospitalar<sup>3,5,6-8,10,14,15</sup>. A IgE específica (o teste sérico realizado por rotina em investigação) de forma isolada não estabelece o diagnóstico de alergia alimentar<sup>1,6</sup>.

## CONCLUSÕES

Recentemente, têm surgido artigos de opinião da Sociedade Europeia e Americana de Alergia e Imunologia, enfatizando as limitações dos testes de determinação de IgG4 específica de alimentos e afirmando que a sua determinação não é apropriada no diagnóstico de alergia alimentar<sup>1,21</sup>. A IgG4 específica de alimentos não indica alergia ou intolerância alimentar, antes pelo contrário, é sugestiva de tolerância imunológica perante exposição ao alimento, estando na dependência da atividade das células T reguladoras<sup>1,10,21</sup>. Assim, a análise sérica de IgG4 específica de alimentos não deve ser utilizada no estudo da alergia ou intolerância alimentar e não deverá ser pedida a uma criança ou adolescente que apresente queixas supostamente relacionadas com alimentos. Embora futuramente possa haver alguma utilidade no seu uso, como referido acima, de momento entendemos que este teste traz mais desvantagens do que esclarecimento diagnóstico, podendo mesmo constituir uma forma de iatrogenia na orientação da alergia alimentar em Pediatria.

### CONFLITOS DE INTERESSE

A autora declara a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

### FONTES DE FINANCIAMENTO

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

### AGRADECIMENTOS

A autora gostaria de agradecer ao Dr. José António Pinheiro.

### CORRESPONDÊNCIA

Rita Moinho  
Ritamoinho@gmail.com

**Recebido:** 23/11/2013

**Aceite:** 08/01/2014

## REFERÊNCIAS

1. Stapel SO, Asero R, Ballmer-Weber BK, Knol, Strobel S, Vieths S et al. Testing for IgG4 against foods is not recommended as a diagnostic tool: EAACI Task Force Report. *Allergy* 2008; 63:793-6.
2. Eigenmann PA. Pathogenesis of food allergy. Acessível em: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
3. Sampson HA. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:805-19.
4. Jyonouchi H. Non-IgE mediated food allergy. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2008; 7:173-80.
5. Ito K, Futamura M, Movérare R, Tanaka A, Kawabe T, Sakamoto T, et al. The usefulness of casein-specific IgE and IgG4 antibodies in cow's milk allergic children. *Clin Mol Allergy* 2012; 10:1.
6. Eckman J, Saini SS, Hamilton RG. Diagnostic evaluation of food-related allergic diseases. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2009; 5:2-8.
7. Alvares M, Kao L, Mittal V. Misdiagnosed food allergy resulting in severe malnutrition in an infant. *Pediatrics* 2013; 132:229-32.
8. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:S116-25.
9. Carvalho B, Nudelman V, Sampaio M. Mecanismos de defesa contra infecções. *J Pediatr* 1998; 74:S3-11.
10. Okamoto S, Taniuchi S, Sudo K, Hatano Y, Nakano K, Shimo T, et al. Predictive value of IgE/IgG4 antibody ratio in children with egg allergy. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2013; 9:34.
11. Tomićić S, Norrman G, Fälth-Magnusson K, Jenmalm MC, Devenney I, Bottcher MF. High levels of IgG4 antibodies to foods during infancy are associated with tolerance to corresponding foods later in life. *Pediatr Allergy Immunol* 2009;20:35-41.
12. Lemmon JK, Knutsen AP. IgG subclasses: Physical properties, genetics, and biologic functions. Acessível em [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com).
13. Satoguina JS, Weyand E, Larbi J, Hoerauf A. T regulatory-1 Cells induce IgG4 production by B-cells: role of IL-10. *J Immunol* 2005;174:4718-26.
14. Lavine E. Blood testing for sensitivity, allergy or intolerance to food. *CMAJ* 2012; 184:666-8.
15. Hamilton RG. Clinical laboratory assessment of immediate-type hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:S284-96.
16. Savilahti EM, Rantanen V, Lin JS, Karinen S, Saarinen K, Goldis M, et al. Early recovery from cow's milk allergy is associated with decreasing IgE and increasing IgG4 binding to cow's milk epitopes. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:1315-21.
17. Jones SM, Pons L, Roberts JL, Scurllock AM, Perry TT, Kulis M, et al. Clinical efficacy and immune regulation with peanut oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:292-300
18. Francis JN, James LK, Paraskevopoulos G, Wong C, Calderon MA, Durham SR, et al. Grass pollen immunotherapy: IL-10 induction and suppression of late responses precedes IgG4 inhibitory antibody activity. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1120-5.
19. Skripak JM, Nash SD, Rowley H, Brereton NH, Oh S, Hamilton RG, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of milk oral immunotherapy for cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:1154-60.
20. Itoh N, Itagaki Y, Kurihara K. Rush specific oral tolerance induction in school-age children with severe egg allergy: one year follow up. *Allergol Int* 2010;59:43-51.
21. Bock SA. AAAAI support of the EAACI Position Paper on IgG4. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:1410.