

ATUALIZAÇÃO

## Diagnóstico molecular de alergias

Teste baseado em *microarray* permite a detecção simultânea da IgE específica de mais de cem componentes de alérgenos.

O RAST®, sigla de *radioallergosorbent test*, é hoje feito pelo método fluorencimométrico (ImmunoCAP®), sendo o exame mais indicado para mensurar a IgE específica. O ImmunoCAP® tradicional avalia a reatividade contra extratos crus das fontes alergênicas, que contêm componentes alergênicos e não alergênicos. Entretanto, a gravidade da resposta alérgica pode variar conforme o componente molecular reconhecido pelo paciente. Os testes ImmunoCAP® moleculares, recentemente desenvolvidos, determinam a reatividade IgE contra distintos componentes moleculares de uma mesma fonte alergênica.

Por conta disso, a investigação laboratorial das alergias evoluiu para a era molecular, na qual as fontes alergênicas que causam a condição são fragmentadas em seus componentes e pesquisadas de maneira única (*singleplex*) ou múltipla (pelo método *multiplex*, baseado em *microarray* e denominado ImmunoCAP® ISAC). Os componentes alergênicos utilizados são purificados de maneira natural (n) ou produzidos de forma recombinante (r) e sua nomenclatura apresenta as três primeiras letras do gênero, a primeira letra da espécie e um número correspondente à ordem de identificação da substância (por exemplo: camarão, *Penaeus aztecus*, é Pen a 1; látex, *Hevea brasiliensis*, é Hev b 1 a 14).

Na prática, o ImmunoCAP® ISAC aplica-se à detecção e à determinação semiquantitativa da IgE específica contra 112 componentes moleculares alergênicos de 51 diferentes fontes alergênicas, incluindo os mais clinicamente relevantes, os tradicionalmente envolvidos em reações cruzadas e até os raros, potencialmente anafiláticos. O resultado fornece o painel de sensibilização de IgE dos pacientes, acusa a presença de sensibilidade para alérgenos de reatividade cruzada e permite a adoção de medidas profiláticas, além de otimizar o esclarecimento de situações particulares, como a alergia alimentar e ao látex.

Apesar de se tratar de um método automatizado e de fácil execução, o ImmunoCAP® ISAC só deve ser utilizado como *screening* em populações sintomáticas e nas quais a história clínica e os métodos tradicionais, como o *prick* teste e o RAST®,



Molécula de betalactoglobulina, componente do leite.

não tenham bastado para o diagnóstico. Assim, está indicado para confirmar casos de múltiplas sensibilizações e elucidar casos complexos de dermatite atópica, anafilaxia idiopática e ausência de resposta a tratamento, complementando o arsenal-padrão nesse tipo de investigação.

### ImmunoCAP® tradicional X ImmunoCAP® molecular

Quando usar	
<b>Teste tradicional</b> Para iniciar a investigação em: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Casos de exposição do paciente ao alérgeno durante tratamento</li> <li>• Lesões extensas de pele, que inviabilizam testes cutâneos de leitura imediata</li> <li>• Pacientes com história de anafilaxia</li> <li>• Indivíduos em uso contínuo de anti-histamínico</li> </ul>	<b>Teste molecular</b> Para aprofundar a investigação em: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes com risco de reação grave</li> <li>• Casos de padrões de reatividade cruzada</li> <li>• Pacientes em imunoterapia</li> <li>• Casos complicados</li> <li>• Pacientes polissensibilizados</li> </ul>
Como interpretar o resultado	
<b>Teste tradicional</b> Grau de sensibilização (correlação clínica): <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0,10 – 0,70 kU/L (baixo)</li> <li>• 0,70 – 3,50 kU/L (moderado)</li> <li>• &gt;3,50 kU/L (alto)</li> </ul>	<b>Teste molecular</b> Valor obtido: <ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt;0,3 ISU-E* (negativo)</li> <li>• 0,3 – 1,0 ISU-E (positivo fraco)</li> <li>• 1,0 – 15,0 ISU-E (moderadamente elevado)</li> <li>• &gt;15,0 ISU-E (muito alto)</li> </ul>
Quando não solicitar	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Em reações não mediadas por IgE</li> <li>• Em casos de alérgenos claramente tolerados, com os quais o paciente não tem contato</li> <li>• Para agentes que não induzem produção de IgE, como corantes químicos e lactose</li> <li>• Na ausência de história clínica</li> </ul>	

\*ISU-E: ISAC standardized units

# Alergia à proteína do leite ou intolerância à lactose?

Diferenciar essas duas condições exige habilidade clínica, com a complementação de alguns testes laboratoriais.

A diferença entre a alergia às proteínas do leite de vaca (APLV) e a intolerância à lactose começa logo na epidemiologia. Enquanto a primeira tem baixa prevalência e acomete preferencialmente as crianças, a segunda é muito frequente e envolve mais os adultos. Já os sintomas gastrointestinais podem ser comuns às duas entidades, mas, se ficam restritos ao sistema digestório na má absorção da lactose, vão além na alergia, envolvendo ainda manifestações cutâneas, sistêmicas e respiratórias.

A investigação exige uma boa anamnese e um exame clínico minucioso em ambos os casos. Se, na criança, alguns dos sinais clínicos presentes não puderem ser explicados por outra causa, convém pensar em alergia. Vale lembrar que o início dos sintomas costuma coincidir com o da ingestão de leite de vaca, embora, mesmo quando em aleitamento materno exclusivo, o lactente possa ser sensibilizado devido ao consumo de leite pela mãe.

Na prática, o diagnóstico de APLV baseia-se na suspeita clínica, na exclusão do antígeno da dieta, na melhora dos sintomas e em nova exposição para desencadeamento – ou no teste de provocação oral, que deve ser feito por médico treinado, em ambiente hospitalar e com condições que possibilitem socorro imediato. Nesse contexto, o teste cutâneo de leitura imediata (*prick* teste) e a dosagem de IgE específica podem ser úteis, pois, quando positivos, indicam a ocorrência de um processo imunológico.

Contudo, resultados negativos não afastam tal hipótese porque a alergia nem sempre é IgE-mediada, razão pela qual esses casos requerem uma interpretação conjunta com história e quadro clínico. Diante de sintomas persistentes, baixo ganho de peso e anemia ferropriva, pode haver indicação de endoscopia digestiva alta e baixa com múltiplas biópsias para afastar outras hipóteses, como as doenças celíaca e de Crohn.

Na intolerância à lactose, por sua vez, a exclusão do leite não deve ser feita apenas com base no relato de sintomas para evitar uma diminuição desnecessária do aporte de cálcio e suas consequências. Para evidenciar a deficiência enzimática, recomenda-se a prova oral de absorção de lactose, que mede indiretamente a capacidade de digestão desse dissacarídeo pela dosagem de glicemia antes e depois da ingestão da lactose. O indivíduo capaz de digerir a lactose irá absorvê-la como glicose e galactose, apresentando incremento de 20 mg/dL na glicemia de jejum.

Outra forma de diagnosticar a intolerância à lactose é o teste genético, cuja análise se baseia na reação em cadeia da polimerase (PCR), seguida por sequenciamento para pesquisa da variante genética C/T -13.910, localizada no gene *MCM6*, que codifica a lactase. Mesmo com o genótipo associado com a predisposição à intolerância à lactose, crianças apresentam expressão normal da lactase nos primeiros anos de vida, com subsequente redução ao longo do tempo. Dessa forma, a interpretação do resultado desse exame deve ser cuidadosa.

## Compare as condições, da causa à conduta

	Alergia	Intolerância
<b>Prevalência</b>	• Baixa	• Alta
<b>Faixa etária de maior incidência</b>	• Crianças	• Adultos
<b>Agente etiológico</b>	• Proteínas do leite (betalactoglobulina, alfa-lactalbumina e caseína e suas isoformas) resistentes ao processamento digestivo	• Dissacarídeo, lactose que permanece na luz intestinal porque não é digerida para ser absorvida
<b>Mecanismo</b>	• Imunológico	• Deficiência enzimática
<b>Sintomas clínicos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IgE-mediada: diarreia, broncoespasmo, rinoconjuntivite, urticária e angioedema, que começam logo após a ingestão, de minutos a horas após o contato com a proteína do leite</li> <li>• Não IgE-mediada: sangue nas fezes, má absorção, vômitos, diarreia, disfagia, déficit de crescimento, doença do refluxo gastroesofágico refratária a tratamento e constipação. Os sintomas são tardios, iniciando-se de 48 horas até uma semana após a ingestão</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diarreia, cólica, distensão do abdome, borborigmo, fezes amolecidas, dor abdominal e flatulência, começando de minutos a horas após o consumo de lácteos. Não ocorrem sintomas sistêmicos fora do trato digestório</li> <li>• Pode haver má digestão de lactose sem sintomas, pois o quadro clínico depende da quantidade ingerida</li> </ul>
<b>Diagnóstico</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• História clínica, teste de exclusão e reexposição ao antígeno</li> <li>• Dosagem de IgE específica e teste cutâneo – positivos apenas na IgE-mediada</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anamnese, prova oral de absorção de lactose e teste genético, para adultos</li> </ul>
<b>Conduta dietética</b>	• Dieta sem leite e derivados para a criança e também para a mãe, em caso de aleitamento materno exclusivo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dieta com leite e derivados com baixo teor de lactose</li> <li>• Uso de suplementos de lactase</li> </ul>

Adaptado de: Gagete et al, 2009.

# Como investigar uma suspeita de alergia alimentar

O rastreamento laboratorial começa com o RAST® e, conforme a indicação, segue com a pesquisa dos componentes.

Embora alguns alimentos estejam mais associados a reações alérgicas, essa investigação pode ser desafiante quando não é possível identificar o alérgeno suspeito. Nesses casos, portanto, deve-se solicitar painéis específicos, guiados de acordo com o contexto clínico, para iniciar a pesquisa da alergia alimentar. Por exemplo: FX5 engloba clara de ovo, leite, soja, trigo, amendoim e peixe. Caso o painel acuse reatividade, é necessário testar cada alérgeno isoladamente e, para avaliar a gravidade dos sintomas diante de exposição acidental, pode ser útil dosar a IgE específica para componentes moleculares das fontes alérgicas para as quais o paciente apresentar reatividade. Confira:

- **Leite de vaca (*Bos domesticus*)**  
Como proteínas principais, o leite de vaca possui a alfa-lactalbumina (Bos d 4 ou F76), a betalactoglobulina (Bos d 5 ou F77) e a caseína (Bos d 8 ou F78), esta última, quando positiva, associada a risco de reação grave e persistência da alergia.
- **Amendoim (*Arachis hypogaeae*)**  
Os componentes Ara h 1, Ara h 2 e Ara h 3 são os mais importantes, pois sua positividade indica alergia primária ao amendoim, com alta probabilidade de reação grave, sistêmica.

- **Soja (*Glycine max*)**  
Pode ser um alérgeno escondido em alimentos processados, como salsichas, pães, chocolate e cereais matinais. A presença de dois componentes, Gly m 5 e Gly m 6, assinala alergia verdadeira à soja e elevado risco de reação sistêmica grave. Vale salientar que a ingestão dos produtos proteicos em pó, com grande quantidade de soja não processada, pelo elevado volume de Gly m 4, pode causar sintomas sistêmicos em indivíduos positivos para esse componente.

- **Ovo (*Gallus domesticus*)**  
Reúne grande número de proteínas na clara. Um exame positivo para ovomucoide (Gal d 1) aponta alta chance de persistência da alergia e alerta que o paciente não pode ingerir nenhuma forma de ovo. A sensibilização aos demais componentes, como ovalbumina (Gal d 2), conalbumina (Gal d 3) e lisozima



(Gal d 4), sinaliza possível reação com ovo cru, mas tolerância à forma extensivamente cozida.

- **Peixe**  
Possui parvalbumina, uma pequena proteína que leva à reatividade cruzada, com elevado potencial alergênico, podendo causar sintomas mesmo após cozimento. Espécies como atum, peixe-espada e cavalinha apresentam essa proteína, o que poderia explicar o motivo da tolerância dos pacientes alérgicos a outros peixes. Os principais alérgenos dessa categoria são Cyp c 1 (*Cyprinus carpio*, da carpa) e Gad m 1 (*Gadus morhua*, do bacalhau). A presença de IgE para Cyp c 1 indica elevado risco para carpa e peixes oleosos, como sardinha, truta e salmão, e de IgE para Gad m 1, possibilidade de alergia a bacalhau e peixes brancos, como tilápia, robalo, badejo, pescada e bagre, nos dois casos por reatividade cruzada.

- **Trigo (*Triticum aestivum*)**  
É composto de muitas proteínas, que igualmente provocam reatividade cruzada. Uma delas, a gliadina, não solúvel na água, pode levar a uma alergia verdadeira. Entre as IgE associadas com alergia após ingestão do trigo, para gliadina  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\omega$ , destacam-se a Tri a 19 ( $\omega$ -5-gliadina) e a Tri a 14 (nsLTP). A  $\omega$ -5-gliadina tem sido relacionada à anafilaxia induzida pelo exercício dependente de trigo, na qual o indivíduo que ingere cereal antes da atividade física e é sensível a esse componente possui elevada chance de apresentar anafilaxia durante a prática esportiva.



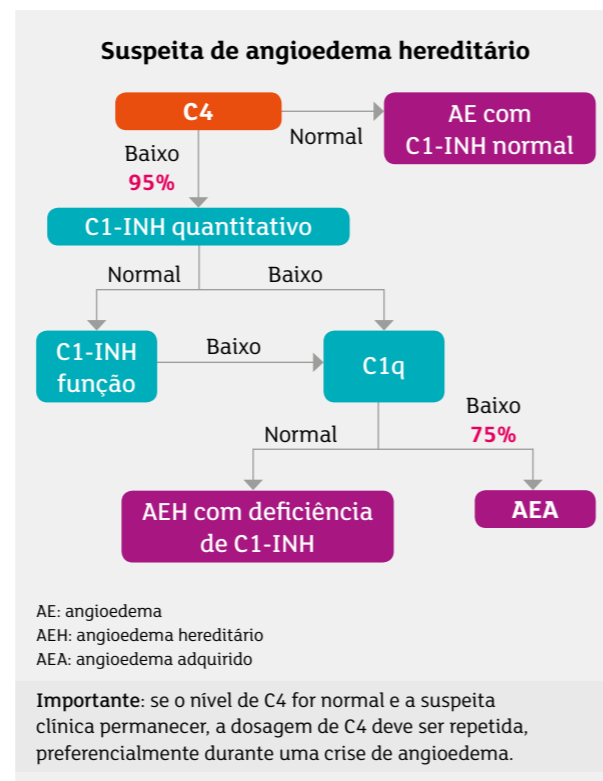
# Parece reação alérgica a drogas ou alimentos, mas pode ser angioedema hereditário

Diante de episódios recorrentes de edema, convém pensar nessa possibilidade, cuja confirmação depende apenas de dois testes.

Embora tenha sido descrito em 1876, ainda hoje o angioedema hereditário é pouco conhecido na comunidade médica, a ponto de ser confundido com complicação de reação adversa a drogas ou alergia alimentar. Isso porque a doença pode cursar com episódios de edema subcutâneo ou submucoso e não pruriginoso, a cada 1-2 semanas, acometendo sobretudo rosto, braços, pernas, mãos, pés, genitália e abdome. O quadro não é acompanhado por urticária e dura mais de 12 horas.

As crises decorrem da liberação de mediadores vasoativos, como a bradicinina, que aumentam a permeabilidade vascular, levando, assim, ao edema. De origem autossômica dominante, a doença é causada por uma mutação no gene do inibidor da C1 esterase (C1-INH) e tem desencadeantes variados, desde trauma e estresse, passando por infecções, uso de contraceptivos orais e inibidores da enzima conversora de angiotensina, até fatores desconhecidos.

Na suspeita da condição, a investigação compreende a mensuração do C4, que se encontra geralmente abaixo do normal, e a determinação quantitativa e funcional do C1-INH. Se as dosagens de C4 e C1-INH estiverem normais e a suspeita clínica permanecer, os exames devem ser repetidos durante um episódio de edema. Convém adicionar que esses testes são igualmente úteis na classificação do angioedema.



Giavina-Bianchi P et al, 2017.

## Classificação do angioedema segundo os testes laboratoriais

	C4	C1-INH	C1q	Comentários
<b>Hereditário</b>				
1. <b>AEH com deficiência quantitativa de C1-INH</b>	Diminuído	Níveis e atividade reduzidos	Normal	Compreende 85% dos casos
2. <b>AEH com disfunção de C1-INH</b>	Diminuído	Níveis normais e atividade reduzida	Normal	Representa de 15% a 20% dos casos
3. <b>AEH com C1-INH normal</b>	Normal	Normal	Normal	Tem sintomas semelhantes ao AEH com C1-INH deficiente e está associado a elevados níveis de estrogênio exógeno e/ou a mutações no gene do fator XII da coagulação
<b>Adquirido</b>	Diminuído	Diminuído	Diminuído	Associa-se a doenças autoimunes ou linfoproliferativas

Fonte: Diretrizes para diagnóstico e tratamento do AEH 2017 – Giavina-Bianchi P et al.

saiba+ é uma publicação da a+ Medicina Diagnóstica

Responsável técnica: Dra. Maria Beatriz Nóbrega Hadler – CRM 43.776

Editora científica: Dra. Barbara Gonçalves da Silva

Editora executiva: Solange Arruda

Produção gráfica: Sergio Brito | Impressão: Promopress

Contribuíram com esta edição: Dr. Luis Eduardo Coelho Andrade, assessor médico em Imunologia, e Dra. Márcia Wehba Esteves Cavichio, assessora médica em Gastroenterologia, ambos do Grupo Fleury



www.amaissaude.com.br

Assessoria médica:  
assessoriamedicaamaissp@grupofleury.com.br

FSC