

Além da α -livetina (soroalbumina de galinha; Gal d 5), existem outros alérgenos de reatividade cruzada envolvidos na síndrome ave-ovo?

Besides α -livetina (chicken serum albumin; Gal d 5), are there other cross-reactive allergens involved in the bird-egg syndrome?

Prof. Dr. Ernesto Akio Taketomi*, Priscila Ferreira de Sousa Moreira**

Com frequência se observa uma relação entre alergia a um dado agente inalável e alimentar devido à presença de alérgenos de reatividade cruzada. Assim, inúmeros esforços têm sido envidados para estudar alergia a pólen associado com intolerância a frutas e vegetais¹; alergia a ácaros da poeira domiciliar e camarão ou escargot^{2,3}. De forma similar, têm sido observadas reatividades cruzadas entre alérgenos inaláveis de aves e antígenos da gema do ovo de galinha (*Gallus domesticus*; Gal d).

A alergia ao ovo é mais frequente na infância, especialmente em crianças, de ambos os sexos, com dermatite atópica^{4,5}. A sensibilidade aos componentes do ovo em geral aparece durante o primeiro e segundo ano de vida, diminuindo gradativamente, podendo até desaparecer em torno de 6 anos de idade. Geralmente, pacientes alérgicos ao ovo apresentam reatividade à ingestão da clara de ovo⁶. Os alérgenos principais da clara do ovo são: ovalbumina (Gal d 2; 45 kDa), ovomucóide (Gal d 1; 28 kDa), ovo-transferrina ou conalbumina (Gal d 3; 77 kDa) e lisozima (Gal d 4; 14.3 kDa).

A ocorrência de alergia a proteína de ovo em adultos é menos frequente, mas caso ocorra, parece ser induzida ou facilitada pela prévia sensibilização a antígenos aviários por via inalatória^{7,8}. Em 1985, De Matt-Bleeker et al⁷ descreveram o primeiro caso de uma paciente do sexo feminino, 65 anos, com rinite alérgica e asma induzida pela sensibilização respiratória aos alérgenos de papagaio. Ao mesmo tempo, a paciente apresentou um quadro de urticária e angioedema grave após ingestão de ovos. Experimentos de inibição de RAST revelaram reatividade cruzada de anticorpos IgE entre alérgenos presentes no soro do papagaio e gema do ovo de galinha. Esta peculiar síndrome tem sido designada como "síndrome ave-ovo". Este fenômeno pode ser considerado um paradigma da alergia alimentar de classe 2, observado principalmente em adultos do sexo feminino e desenvolvido como uma consequência da sensibilização aos alérgenos inaláveis de aves em geral⁹. A patogênese desta síndrome é distinta do pulmão de criador de pombos, uma forma de pneumonite causada por uma reação de hipersensibilidade tipo III, particularmente por respostas imunológicas a anticorpos IgA e mucina presentes em penas e secreções de pombos¹⁰.

A α -livetina da gema do ovo ou soroalbumina de galinha (70 kDa) é a proteína alergênica responsável pela indução da síndrome ave-ovo, podendo atuar tanto por via inalatória como digestiva⁶. A albumina é um panalérgeno presente em epitélio de animais, leite e carnes vermelhas. A alergenicidade das albuminas se reduz com o calor devido às modificações estruturais que ocorrem durante o processo de aquecimento. Parece que a α -livetina é parcialmente termolábil, o que explicaria porque certos casos toleram

ovos fritos, mas não crus^{6,11}. Alfa-livetina é uma proteína isolada e caracterizada da gema de ovo de galinha e identificada como uma soroalbumina de galinha que claramente difere de outras frações protéicas presentes na gema do ovo como β -livetina (42 kDa), γ -livetina (150 kDa), δ -livetina (200 kDa) e apovitelina II (20 kDa).

Primeiramente, os pacientes se sensibilizam às proteínas aviárias (plumas, excrementos, soro, entre outras) por via inalatória e posteriormente, desenvolvem a hipersensibilidade alimentar ao ovo. Às vezes, a sensibilização ao ovo precede a sensibilização inalatória às proteínas aviárias e então se denomina de modo reverso de "síndrome ovo-ave"¹². Desta maneira, a α -livetina, processada pelas células apresentadoras de antígenos do trato respiratório, seria o alérgeno causador deste particular modelo de reatividade cruzada.

No presente volume, Tavares e colaboradores propõem a existência de outros alérgenos adicionais (31 kDa, 35-37 kDa, 53 kDa), além da α -livetina, também responsáveis pela reatividade cruzada que podem estar implicados no desencadeamento da síndrome ave-ovo. Estas proteínas têm pesos moleculares diferentes de outros alérgenos do ovo identificados, incluindo tanto as livetinas da gema como os alérgenos da clara anteriormente citados. Nesse contexto, abrem novas perspectivas de que outras proteínas do ovo podem estar envolvidas no desenvolvimento desta particular síndrome, necessitando de estudos futuros para a identificação e sequenciamento destas proteínas para comprovar definitivamente a hipótese dos autores.

Referências

1. Halmeupuro L, Vuontela K, Kalimo K, Björkstén F. Cross-reactivity of IgE antibodies with allergens in birch pollen, fruits and vegetables. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1984; 74:235-40.
2. Santos AB, Chapman MD, Aalberse RC, Vailes LD, Ferriani VP, Oliver C, Rizzo MC, Naspitz CK, Arruda LK. Cockroach allergens and asthma in Brazil: identification of tropomyosin as a major allergen with potential cross-reactivity with mite and shrimp allergens. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104:329-37.
3. van Ree R, Antonicelli L, Akkerdaas JH, Pajno GB, Barberio G, Corbetta L, Ferro G, Zambito M, Garritani MS, Aalberse RC, Bonifazi F. Asthma after consumption of snails in house-dust-mite-allergic patients: a case of IgE cross-reactivity. *Allergy* 1996; 51:387-93.
4. Ford RP, Taylor B. Natural history of egg hypersensitivity. *Arch Dis Child* 1982; 57:649-52.
5. Sampson HA. Food allergy. Part 1: Immunopathogenesis and clinical disorders. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103:717-28.
6. Nevot Falcó S, Casa Ramisa R, Leonart Bellfill R. Síndrome ave-huevo em niños. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2003; 31:161-5.

7. De Maat-Bleeker F, Van Dijk A, Berrens L. Allergy to egg yolk possibly induced by sensitization to bird serum antigens. *Ann Allergy* 1985; 54:245-8.
8. Bausea BA, Esteban MM, Alzamora FM, Marcos CP, Casas JAO. Egg protein sensitization in patients with bird feather allergy. *Allergy* 1991; 46:614-8.
9. Breiteneder H, Ebner C. Molecular and biochemical classification of plant derived food allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106:27-36.
10. Calvert JE, Baldwin CI, Allen A, Todd A, Bourke SJ. Pigeon fanciers' lung: a complex disease? *Clin Exp Allergy* 1999; 29:166-175.
11. Quirce S, Marañón F, Umpiérrez A, de las Heras M, Fernández-Caldas E, Satre J. Chicken serum albumin (Gal d 5) is a partially heat-labile inhalant and food allergen implicated in the bird-egg syndrome. *Allergy* 2001; 56:754-62.
12. Mandallaz M, Wyss M, Huwyler T, Wüthrich B. Bird-egg and egg-bird syndrome. *Allergologie* 1991; 7:275-8.

*Editor Associado, Professor Titular de Imunologia e Chefe da Unidade de Pesquisa em Alergia e Imunologia Clínica do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade Federal de Uberlândia, MG.
 **Bióloga e Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicadas do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade Federal de Uberlândia, MG.

Diagnóstico em Reações a Medicamentos

Prof. Dr. Luiz Antonio Guerra Bernd*

Reações a medicamentos são eventos frequentes, tanto em pacientes hospitalizados, como no ambiente ambulatorial. A procura de esclarecimento dessas condições clínicas é razão de significativo número de consultas com o alergista clínico.

Vários mecanismos imunes e não-imunes podem participar das reações por medicamentos. Considera-se que somente 25% dos casos são provocados por mecanismos de hipersensibilidade. Entre estas, encontram-se as reações mediadas por anticorpos IgE, que podem ser provocadas por antígenos completos ou por haptenos conjugados a proteínas. Existe, portanto, possibilidade ou empecilho para a realização de testes cutâneos, na dependência do agente desencadeante.

O artigo de Garani, Graudenz e Oliveira, "Teste cutâneo intradérmico para avaliação da sensibilidade à estreptoquinase em pacientes previamente submetidos a tratamento trombolítico", é um bom exemplo de investigação de sensibilização a medicamento. A enzima estreptoquinase, sendo um antígeno completo, permite que se aplique com eficácia os testes cutâneos. Os autores demonstraram que o teste de punção não identificou os indivíduos sensíveis e verificaram que a resposta aos testes intradérmicos dependia da concentração de alérgeno utilizada. O artigo é exemplar também, por demonstrar que métodos simples como os testes cutâneos não podem ser realizados sem o conhecimento técnico específico.

O diagnóstico etiológico nas reações a medicamentos permanece sendo uma situação desconcertante visto a ausência de provas específicas que possam ser utilizadas com eficiência na ampla maioria dos casos.

Nas reações cutâneas maculopapulares alguns tem preconizado a aplicação de "patch-test" com as drogas possivelmente incriminadas. Os resultados não são uniformes, mas indicam uma boa alternativa de investigação. Quando o objetivo é esclarecer a causa de reações agudas, permanece a dificuldade. Testes cutâneos têm sido utilizados como meio de aplicação de medicamento em provas de reintrodução ou provocação. Os resultados podem ser considerados bons, mas permanece a possibilidade de reação imediata ao procedimento.

Técnicas laboratoriais têm sido desenvolvidas para identificar mediadores solúveis secundários à ativação de basófilos e mastócitos. A metodologia ainda não permite que tais provas assumam papel importante na avaliação ambulatorial cotidiana.

Vários centros têm estudado a utilização "in vitro" de marcadores de ativação celular na avaliação de quadros alérgicos. A molécula CD63 e, mais recentemente, CD203c tem identificado basófilos ativados, permitindo diagnosticar a sensibilização alérgica.

É possível especular que estamos no limiar do desenvolvimento de alguma técnica que combine a detecção de mediadores solúveis com a caracterização de ativação celular e se possa, enfim, ter maior segurança e precisão no diagnóstico de reações por medicamentos.

Enquanto estes desejados novos tempos não chegam, é fundamental conhecer as indicações e limitações dos métodos atualmente disponíveis. O XXXII Congresso Brasileiro de Alergia e Imunopatologia a se realizar em Curitiba no próximo mês é uma boa oportunidade para que se discutam essas questões, nas várias mesas sobre Diagnóstico em Doenças Alérgicas e Alergia a Medicamentos constantes do programa.

*Prof. Titular da Disciplina de Imunologia e Imunopatologia da Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre