

**SOCIEDADE PORTUGUESA
DE ALERGOLOGIA E
IMUNOLOGIA CLÍNICA**

DIRECÇÃO

Presidente

Dr. Celso Chieira

Vice-Presidentes

Prof. Dr. Segorbe Luís
Prof. Dr. A.G. Palma-Carlos
Prof. Dr. Mário Queirós

Secretário-Geral

Dr.ª Maria da Graça Castel-Branco

Secretário-Geral Adjunto

Dr. Mário Loureiro

Tesoureiro

Dr. Rosado Pinto

ASSEMBLEIA GERAL

Presidente

Dr. Pinto Mendes

Vice-Presidente

Dr. Libério Ribeiro

Secretário

Dr.ª Ana Maria Todo-Bom

**COMISSÃO VERIFICADORA DE
CONTAS**

Dr. Figueiredo Pinto
Dr.ª Natália Ferreira
Dr. Carlos Loureiro

EDITORIAL

**A PROPÓSITO DA IMUNOALERGOLOGIA
PEDIÁTRICA**

No início das minhas funções de presidente do Colégio de Especialidade de Imunoalergologia, gostaria de saudar todos os colegas e manifestar a honra que sinto em ser o vosso representante durante o próximo ano. Tenho sobre os meus ombros a enorme responsabilidade de continuar o magnífico trabalho do meu antecessor, Dr. J. Rosado Pinto, credor de todo o nosso reconhecimento e admiração pela forma inteligente, dedicada e eficaz como tem sabido defender os interesses da especialidade, quer como presidente da anterior Comissão Instaladora, quer como primeiro presidente da primeira Direcção eleita do Colégio.



Entre as várias questões que se nos têm deparado ultimamente, destaca-se, pela sua importância o problema da Imunoalergologia Pediátrica, fonte de infelizes tensões e conflitos, susceptíveis de enfraquecer e desprestigiar a nossa especialidade, se os não soubermos gerir da forma mais conveniente.

Como será possivelmente do conhecimento de muitos, foi aprovado recentemente por publicação em Diário da República um Ciclo de Estudos Especiais em Imunoalergologia Pediátrica, com duração de dois anos, destinado a dar formação pós-graduada em Imunoalergologia a médicos pediatras, com o objectivo expresso de proporcionar uma competência nesta área que permita o futuro recrutamento de quadros para Unidades de Imunoalergologia dos Serviços de Pediatria portugueses. Apesar de a legislação vigente contrariar frontalmente a criação de Ciclos de Estudos Especiais em áreas profissionais já constituídas como especialidade, como é o caso da Imunoalergologia, e, não obstante o voto contrário, por maioria, da Direcção do Colégio de Especialidade de Imunoalergologia, este Ciclo foi aprovado pelo Ministério da Saúde, com o estranho parecer favorável do Conselho Nacional Executivo da Ordem dos Médicos, que sem qualquer justificação, fez tábua rasa da opinião da Direcção do nosso Colégio.

Esta situação veio criar profundo mal-estar, tanto mais que os cinco colegas pediatras do Hospital de Santa Maria, responsáveis pela organização do ciclo, são igualmente imunoalergologistas, por sinal, dos mais válidos e prestigiados do nosso país, com excepcional competência profissional e mais do que reconhecida capacidade docente.

Não posso deixar de exprimir uma opinião pessoal e as minhas preocupações sobre um problema que me diz particularmente respeito, como Imunoalergologista e Pediatra.

A Imunoalergologia, tem sido encarada nos últimos anos, no nosso país e na União Europeia dos Médicos Especialistas (U.E.M.S.), essencialmente como um ramo da Medicina Interna do adulto, o que se tem reflectido nos seus programas de formação. Até há poucas semanas, a UEMS e o "Board" Europeu de Alergologia, propunham a Pediatria Geral apenas como **opção facultativa** de seis meses na preparação dos imunoalergologistas.

A Pediatria, é a Medicina Interna de um grupo etário, designadamente do Ser Humano na sua fase de crescimento e desenvolvimento, desde o nascimento até ao fim da adolescência, que exige diferenciação técnica específica, diferente da Medicina Interna do adulto e que demora vários anos a adquirir. Por outro lado, é hoje considerado um direito incontestável da criança doente, o acesso a um "meio pediátrico", onde tudo está preparado para a receber, designadamente, instalações adaptadas, meios técnicos de diagnóstico e tratamento, pessoal médico e de enfermagem especialmente vocacionado e treinado, possibilidade de acompanhamento pelos pais, brinquedos, distrações, apoio de educadora de infância, etc..

Deste modo, a ocorrência da alergia nas idades pediátricas, levanta problemas próprios, que exigem meios logísticos e preparação técnica específicos. São imprescindíveis unidades assistenciais adequadas e profissionais de saúde especialmente vocacionados e com diferenciação técnica para o tratamento das crianças alérgicas.

Com a excepção dos colegas formados no Hospital D. Estefânia e ultimamente no Centro Hospitalar de V. N. Gaia, os internos de imunoalergologia têm tido, no nosso país, uma formação baseada sobretudo na experiência clínica com adultos.

É pois, compreensível que a Pediatria venha reclamar o direito de assistência às crianças alérgicas e procure no seu seio, criar a respectiva competência.

Por outro lado, é também compreensível, que os Imunoalergologistas e o seu Colégio de Especialidade não vejam com bons olhos o referido Ciclo de Estudos Especiais em Imunoalergologia Pediátrica. A Imunoalergologia é hoje em Portugal e em vários países europeus uma especialidade de pleno direito, com currículo formativo perfeitamente definido, de conteúdo sério e exigente. Se há necessidade de mais imunoalergologistas, abram-se vagas do respectivo internato. A Imunoalergologia como "subespecialidade" ou "competência" é hoje conceito ultrapassado pelo actual desenvolvimento desta disciplina médica.

No entanto, a formação de imunoalergologistas de raiz pediátrica é uma necessidade imprescindível, que não poderá continuar a ser ignorada. Se o não assumirmos claramente, será inevitável a proliferação destes "Ciclos de Estudos Especiais" ou iniciativas equivalentes, à revelia do Colégio de Imunoalergologia, sem garantias de idoneidade. Se queremos defender a nossa especialidade, não combatamos a Imunoalergologia Pediátrica, mas criemos as condições para a organizar e cultivar **no nosso seio**. Estaremos, aliás, na linha preconizada pela direcção da Academia Europeia de Alergologia e Imunologia Clínica, ao admitir, na sua reunião de Novembro de 1994, a possível constituição do **Comité de Alergologia Pediátrica**. Por outro lado, na sua reunião conjunta de 25 de Junho último, realizada em Madrid, o Comité mono-especializado da U.E.M.S. e o "Board" Europeu de Alergologia, aceitaram finalmente que o **tronco comum** da Imunoalergologia, pudesse ser em **Medicina Interna do Adulto**, ou em **Medicina Interna da Criança e do Adolescente (Pediatria)** como aliás tem sucedido até agora noutros países europeus e está proposto para especialidades como a Cardiologia, Endocrinologia, Gastro-Enterologia, Hematologia Clínica, Nefrologia, Pneumologia e Reumatologia. Esta decisão abre perspectivas muito promissoras e poderá contribuir para uma solução equilibrada e pacificadora com benefício para todos.

Poderemos, a partir de agora, sem prejuízo da "ortodoxia da U.E.M.S.", aceitar em Portugal dois "ramos" para a Imunoalergologia, um com maior incidência na preparação pediátrica, outro, na medicina de adultos, enriquecendo-se desta forma a nossa especialidade, com evidente benefício para os doentes. A especialidade de Imunoalergologia não deixará de ser única, embora admita duas vias de formação.

Em vez da criação de Ciclos de Estudos Especiais de duvidosa legitimidade e conflitualidade inevitável, será então preferível que as Unidades de Imunoalergologia Pediátrica que efectivamente tenham capacidade formativa, possam, de pleno direito, receber internos próprios de Imunoalergologia e preencher os seus quadros com Imunoalergologistas de raiz pediátrica.

Deverão ser mantidas "portas abertas" para que os pediatras não imunoalergologistas actualmente a trabalhar nestas Unidades em vários hospitais do país, completem eventuais lacunas na sua formação imunoalergológica, e prestem provas de qualificação nesta especialidade, o que certamente lhes não será difícil na maioria dos casos e permitirá a transformação desses sectores em verdadeiras Unidades de Imunoalergologia com plena idoneidade.

Este assunto merece certamente uma discussão alargada e um saudável debate de opiniões dos imunoalergologistas portugueses, com espírito construtivo, na convicção de que é certamente muito mais aquilo que nos une do que o que nos possa separar.

JOSÉ MANUEL LOPES DOS SANTOS

Angioedema: Déficit de Inibidor de C1 Esterase (C1-INH)

PEREIRA AC¹, ALENDOURO P¹, LOURENÇO M¹, LOUREIRO AC², RIBEIRO H³, CHIEIRA C⁴, ROBALO CORDEIRO AJA⁵

RESUMO

O déficit de C1-INH representa uma etiologia pouco comum de Angioedema. A gravidade clínica e o risco potencial desta patologia justificam o estudo exaustivo e a introdução de terapêutica preventiva, de novos episódios, nestes doentes.

Descrevem-se 8 doentes com Angioedema (F=5 e M=3), com média de idades de 18±6 anos, com tempo médio de duração das lesões de 3±2 anos. Em 6 foram descritos antecedentes familiares positivos de Angioedema. A avaliação prévia, em intercrise, revelou em todos eles baixa de C4, com C3 em valor normal. Observaram-se valores reduzidos para C1-INH em 7:8 doentes, e em 2 para C1q. Os restantes estudos realizados, imunoglobulinas séricas, autoanticorpos, testes cutâneos de alergia, proteinograma, fórmula leucocitária, bioquímica sanguínea e histologia cutânea não revelaram alterações.

A interpretação dos resultados, em relação a antecedentes e estudo laboratorial, sugere os seguintes diagnósticos: 5 doentes com Angioedema Familiar Tipo I (baixa de C1INH e C2, com C3 e C1q normal e CH100 em valores normais ou sub-normais); 2 doentes com Angioedema Adquirido tipo II (baixa de C1INH, C4 e C1q, com C3 normal e CH100 em valor normal ou sub-normal); 1 doente com Angioedema Familiar Tipo II (baixa de C4, com C1INH, C3, C1q e CH100 em valores normais).

Todos os doentes foram submetidos a terapêutica diária com 200mg de Danazol. Aos 3 meses de tratamento, observou-se ausência total de novas

manifestações clínicas, em doentes com formas Familiares, ainda sem alterações significativas nas determinações séricas de C1-INH e de C4. Nos doentes com formas Adquiridas Tipo II, clinicamente a gravidade dos episódios ocorridos durante este período, com esta frequência, foram em menor número e aparentemente de menor gravidade e extensão. Durante este período terapêutico e nesta dose, não foram observados secundarismos clínicos ou laboratoriais, particularmente da função hepática.

PALAVRAS-CHAVE: Angioedema, déficit de C1 inibidor esterase, Danazol.

SUMMARY

ANGIOEDEMA: C1 ESTERASE INHIBITOR DEFICIENCY (C1-INH)

C1-INH deficit represents an uncommon etiology of Angioedema. The clinical severity and the potential risk of this pathology justify an exhaustive study and preventive treatment in these patients.

8 patients with Angioedema were studied (F=5 and M=3), with a mean age of 18±6 years, and a mean time of lesions 3±2 years. A family history of Angioedema was present in 6 of them. The previous evaluation in asymptomatic patients showed in all of them a decrease of C4, with a normal value of C3. Reduced values were observed to C1-INH in 7:8 patients and in 2 to C1q. The remaining studies performed, such as: serum immunoglobulins, autoantibodies, allergy skin tests, proteinogram, white blood count and cutaneous histology didn't show abnormalities.

The data analysis, concerning the relatives and laboratorial study, suggest the following diagnosis: 5 patients with Hereditary Angioedema Type I (decrease of C1INH and C4, with normal C3 and C1q and normal or subnormal values of CH100); 2 patients with Acquired Angioedema Type II (decrease of C1INH, C4 and C1q, with normal C3 and normal or subnormal values of CH100); 1 patient with Hereditary Angioedema Type II (decrease of C4, with normal values of C1INH, C3, C1q and CH100).

Unidade de Imuno-Alergologia
Serviço de Pneumologia
Hospitais da Universidade de Coimbra

- 1 - Interno do Internato Complementar de Imuno-Alergologia. HUC
- 2 - Assistente Hospitalar de Imuno-Alergologia. HUC
- 3 - Chefe de Serviço. Departamento de Imunologia. Serviço Patologia Clínica. HUC
(Director Serviço: Dr. Dário Costa)
- 4 - Chefe de Serviço de Imuno-Alergologia. HUC
- 5 - Director de Serviço de Pneumologia. HUC. Prof. Catedrático da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.

All the patients were submitted to daily treatment with Danazol 200mg. After 3 months of treatment, an absence of new clinical manifestations was observed, in patients with Hereditary forms, with no significant changes in the serum determinations of C1-INH and of C4. During the therapeutic period, a reduced clinical severity were observed in patients with Acquired forms Type II. No clinical and laboratorial side-effects were not observed, mainly of hepatic function.

KEY WORDS: *Angioedema, C1 esterase inhibitor deficiency, Danazol.*

INTRODUÇÃO

O défice de inibidor de C1 esterase (C1-INH) representa uma forma pouco comum de Angioedema recorrente.¹⁻⁵ Clinicamente cursa com edema exuberante das estruturas profundas da derme e tecido celular sub-cutâneo, com localização preferencial às extremidades e face. O edema da sub-mucosa laríngea resulta, na maioria dos casos, em dispneia inspiratória e estridor constituindo uma emergência médica, respondendo pelos casos fatais deste distúrbio. Num número mais restrito de doentes observa-se um quadro de choque com hipotensão, taquicardia, elevação do hematócrito e azotémia resultante da depleção do compartimento intravascular secundário ao edema descrito. Em outros, um quadro abdominal de vômitos, dor e/ou rigidez abdominal podem simular uma situação de ventre agudo, por edema da parede intestinal. Porém, as agudizações são habitualmente auto-limitadas, com evolução espontânea, mas com periodicidade crescente, sem desencadeantes reconhecidos na maior parte dos casos, embora se associem a episódios traumáticos e cataménios. De forma característica, não se acompanham de lesões pruriginosas de urticária.

O C1-INH é, quimicamente, a alfa-2-neuroamino-glicoproteína, sendo sintetizado fundamentalmente no hepatócito, mas também no fibroblasto, monócito, megacariócito e células placentares, sob regulação de androgénios, INF- γ e IL-6.² Esta proteína, pertencente à família génica de inibidores de proteases serínicas, é geneticamente determinada no cromossoma 11 apresentando uma expressão codominante.²⁻⁶

A actividade inibitória C1-INH observa-se em diferentes mecanismos fisiológicos de regulação homeostática, nomeadamente: sistema intrínseco da coagulação, sistema fibrinolítico, sistema da síntese de cininas e o sistema do complemento. De facto, C1-INH representa o substracto competitivo para as fracções activadas C1r, C1s, C2, C4, factor XIIIa, XIIIf e calicreína, intervenientes activos dos acontecimentos fisiopatológicos no Angioedema por défice desta proteína.²⁻⁷ Ainda que a importância relativa ou absoluta de cada um dos sistemas referidos, no decurso desta patologia esteja

ainda por definir, a participação deste inibidor fisiológico parece ser fundamental ao equilíbrio instável, observado em doentes com défice quantitativo ou funcional de C1-INH.

Nestes doentes, a redução da fracção C4 é habitualmente um teste simples e prático, no rastreio de formas hereditárias de Angioedema que representam cerca de 85% da totalidade dos casos de défice de C1-INH.¹ Todavia, o estudo laboratorial mais alargado do complemento é necessário ao melhor enquadramento diagnóstico, em indivíduos portadores de clínica de Angioedema recorrente, bem como outros dados laboratoriais relevantes. Em 1992 Huston e Bressler,² propõem uma nova classificação diagnóstica (Quadro I)

TIPO	C1-Inh (Ag)	C1-Inh (Func.)	C1	C4	C3	CH50 / 100	Paraprot.	Ac-anti C1-inh
AF-I	↓	↓	N	↓	N	N*	Não	Não
AF-II	N	↓	N	↓	N	N*	Não	Não
AA-I	↓	↓	↓	↓	N*	N*	Sim	Não
AA-II	N*	↓	↓	↓	N*	N*	Não	Sim
Vasc./IC	N	N	↓	↓	↓	↓	Não	Não
Alér./Idiop.	N	N	N	N	N	N	Não	Não

N=normal ↓ Redução * discreta redução

AF: Angioedema Familiar AA: Angioedema Adquirido

QUADRO I. PERFIL DO COMPLEMENTO NO ANGIOEDEMA
(Adaptado de Huston & Bressler-1992)

em função de um conjunto de parâmetros analíticos. Esta ordenação permite um escalonamento mais correcto e preciso das diferentes formas de défices de C1-INH. Se a grande subdivisão se efectua com base na história familiar positiva (Familiar ou Adquirido), cada um destes grupos responde por outros subtipos em função de mecanismos fisiopatológicos distintos.

Esta nova classificação serviu de modelo ao estudo, na nossa consulta, de um grupo de 8 doentes com Angioedema recorrente associado a alterações das fracções do complemento sérico. Embora constituam um diagnóstico raro, curiosamente todos eles foram observados num espaço de tempo muito restrito, Janeiro a Abril de 1993, representando os primeiros novos casos dos últimos 5 anos na Unidade de Imuno-Alergologia dos HUC. Descreve-se, ainda, a evolução clínica e laboratorial, durante um período de 3 meses, posteriores ao início da terapêutica oral com Danazol.

MATERIAL E MÉTODOS

Nos 8 doentes avaliados com as características anteriormente descritas, procedeu-se, em período assintomático, à avaliação clínica, com realização de história clínica e estudo laboratorial para os seguintes parâmetros:

- Hemograma com leucograma
- Bioquímica sanguínea
- Proteinograma electroforético
- Exame parasitológico de fezes
- Imunoglobulinas séricas
- Estudo do complemento:
 - Nefelometria: C3 [0,7-1,7 g/l] e C4 [0,15-0,45 g/l]
 - Imunodifusão radial: C1q [10-25 mg/dl] e C1-INH [15-35 mg/dl]
 - Actividade hemolítica total: CH100 [>70 U/ml].
- Auto anticorpos antinucleares e anticitoplasmáticos em HEP-2.
- Testes cutâneos de alergia por método de Prick, para a bateria standard a alergenos comuns.

Nestes doentes, após a caracterização clínico-diagnóstica, procedeu-se a prescrição oral de Danazol, na dose de 200 mg, com observação clínica regular durante um período de 3 meses, ao fim dos quais todos os indivíduos foram de novo submetidos ao estudo das fracções do complemento anteriormente descritas.

RESULTADOS

Dos 8 doentes estudados (5 do sexo Feminino e 3 do sexo Masculino), com uma média de idades de 18 ± 6 anos, a duração dos sintomas apresentava um tempo médio de evolução de 3 ± 2 anos com agravamento progressivo.

Seis doentes não reconheciam qualquer factor condicionante do início dos sintomas, um doente referenciava a baixa temperatura ambiente e o exercício físico, e outra doente os cataménios.

Quanto aos antecedentes pessoais não existiam, aparentemente, antecedentes alérgicos e em seis doentes existia história familiar positiva de Angioedema.

Dos exames realizados destaca-se: proteinograma electroforético sem alterações; auto-anticorpos negativos; testes cutâneos por Prick positivos em 1 doente, mas sem concordância com IgE específica sérica.

As imunoglobulinas séricas: IgG, IgA e IgM apresentaram valores dentro dos valores de referência, (Fig. 1). As determinações de IgE foram consideradas

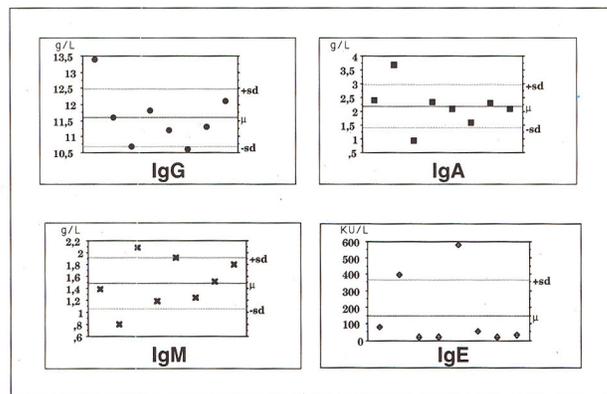


FIG. 1. IMUNOGLOBULINAS SÉRICAS

elevadas em 2 doentes, ambos com testes cutâneos de alergia negativos e sem parasitose intestinal concomitante.

Em relação ao estudo do complemento, em todos os doentes foi observada concentração em valores normais para a fracção C3 e redução da fracção C4, valores reduzidos para C1-INH em 7:8 doentes e em outros 2 indivíduos para a fracção C1q. (Fig. 2)

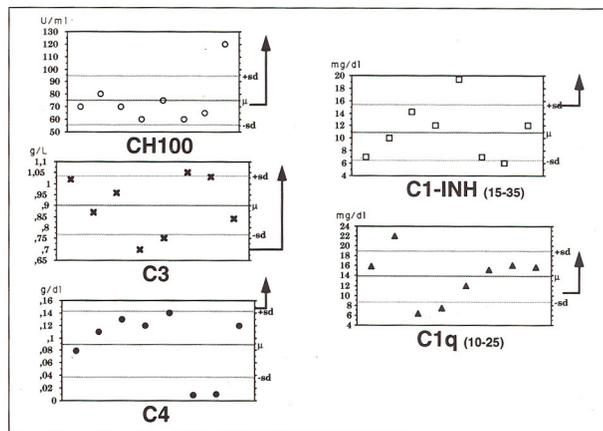


FIG. 2 ESTUDO DO COMPLEMENTO

Nestes doentes, a análise da história clínica, os antecedentes familiares e o estudo laboratorial permitem os seguintes diagnósticos: 5 doentes com Angioedema Familiar tipo I (baixa de C1INH e C4, com C3 e C1q normal e CH100 em valores normais ou sub-normais); 2 doentes com Angioedema Adquirido Tipo II (baixa de C1INH, C4 e C1q, com C3 normal e CH100 em valor normal ou sub-normal); 1 doente com Angioedema Familiar Tipo II (baixa de C4, com C1INH, C3, C1q e CH100 em valores normais), (Quadro II).

DOENTE	H. Fam.	Idade	C1q	C1-Inh	C3	C4	CH100	DIAGNÓSTICO
1 ♀	S	24	N	↓	N	↓	70	AF Tipo I
2 ♀	S	27	N	↓	N	↓	80	AF Tipo I
3 ♀	N	14	↓	↓	N	↓	70	AA Tipo II
4 ♂	N	15	↓	↓	N*	↓	60	AA Tipo II
5 ♂	S	18	N	N	N	↓	75	AF Tipo II
6 ♂	S	23	N	↓	N	↓	60	AF Tipo I
7 ♀	S	16	N	↓	N	↓	65	AF Tipo I
8 ♀	S	9	N	↓	N	↓	120	AF Tipo I

QUADRO II. DIAGNÓSTICO CLÍNICO-LABORATORIAL

Todos estes doentes foram submetidos a terapêutica oral com Danazol 200 mg/dia; com 3 meses de tratamento não foram descritas novas crises em todos os doentes com formas familiares. Nas formas adquiridas foram referidos novos episódios de Angioedema, ainda que em menor número e de menor

gravidade e extensão. Nesta fase, não se observaram alterações significativas nas determinações das fracções do complemento estudadas (Fig. 3 e Quadro III).

composto de alto peso molecular e uma forma inactiva de 94Kd.⁶ A multiplicidade de *sites* de restrição do gene 11.2-q13 permite vários rearranjos da sequência proteica sendo responsável pela diversidade e heterogeneidade das diferentes formas familiares. Significa isto que cada família portadora representa uma variante idiomórfica distinta do gene, pelo que não é possível identificar um erro genético característico de cada uma das formas familiares, tipo I ou tipo II.⁸⁻⁹

Do carácter codominante e heterogénio da própria transcrição resulta a possibilidade de existência de um hiato familiar, por vezes de 3 e 4 gerações, sem clínica de Angioedema, tal como o reconhecido em dois dos indivíduos desta série.²

Nestes doentes, a redução da fracção antigénica circulante de C1-INH acompanha-se, concomitantemente, de défices funcionais associados a formas circulantes inactivas. O estudo funcional baseia-se na contagem de grupos cromogénicos com especificidade de ligação a C1s.⁹ A exequibilidade desta técnica depende em primeiro lugar do número e frequência de realização dos testes, premissas dificilmente preenchidas como prioritárias, face ao reduzido número de doentes candidatos a este procedimento. Para a formulação diagnóstica em doentes com défices quantitativos, esta confirmação parece ser irrelevante; porém, em doentes com antecedentes familiares positivos mas com determinações de C1-INH em valores normais, constitui uma necessidade e um imperativo.

Nesta série, o doente 5, sexo masculino de 18 anos de idade, com clínica de Angioedema desde há 11 meses, com 2 episódios de crises de edema da glote com necessidade de recurso a Urgência Hospitalar, descreve carga familiar positiva de Angioedema (irmã e tio paterno). A avaliação em intercrise revelou uma redução da determinação de C4 (0.135 g/dl), mas com valores normais de C3, CH100, C1q e C1-INHA. A doente 1, irmã, apresentava uma determinação muito reduzida de C1-INH (7 g/dl), pelo que é de presumir um distúrbio familiar, ainda que com formas distintas de apresentação, confirmando a heterogeneidade do distúrbio, provavelmente em relação com novas mutações génicas, como o evidenciado em outras descrições.⁹⁻¹¹

Nas formas adquiridas de Angioedema por défice de C1-INH são descritos dois subgrupos, com mecanismos aparentemente distintos.²⁻¹²⁻¹³⁻¹⁴ O Tipo I é reportado a um início das manifestações clínicas em idades mais avançadas e habitualmente subjacente a crioglobulinémias, adenocarcinomas ou doenças linfoproliferativas da célula B.¹⁻¹⁵ Laboratorialmente, estes doentes apresentam défice quantitativo de C1-INH, com determinações reduzidas de C1q, C3 e C4, a que se associa caracteristicamente a disproteinémia, com pico monoclonal no proteinograma electroforético. O mecanismo

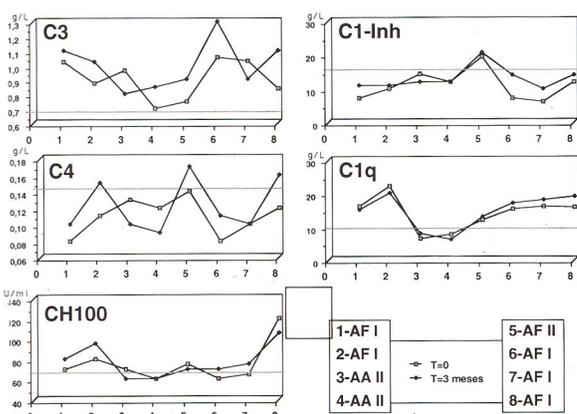


FIG 3. COMPLEMENTO AOS 3 MESES DE TERAPÊUTICA.

Doentes	1	2	3	4	5	6	7	8
C1-Inh	7	10	14.2	12	19.4	7	6	12
C1-Inh *	11	11	12	12	20.5	14	10	14
C1q	15.9	22	6.3	7.5	12	15.2	16	15.8
C1q *	15	20	7.8	6.0	13	17	18	19
C3	1.02	0.87	0.96	0.70	0.75	1.05	1.03	0.84
C3 *	1.1	1.02	0.8	0.85	0.9	1.3	0.9	1.1
C4	0.08	0.11	0.13	0.12	0.14	0.08	0.10	0.12
C4 *	0.10	0.15	0.10	0.09	0.17	0.11	0.10	0.16
CH100	70	80	70	60	75	60	65	120
CH100 *	80	95	60	60	70	70	75	105
	AF I	AF I	AA II	AA II	AF II	AF I	AF I	AF I

* 3 meses de terapêutica

QUADRO III. TRATAMENTO COM DANAZOL, 200mg, 3 MESES

Nas formas Familiares o aumento de C1-INH e C4 foi referido a valores subnormais. Nas formas Adquiridas, em um doente após terapêutica o valor de C1-INH foi inferior, embora com melhoria clínica, no número e gravidade das crises observadas neste período.

DISCUSSÃO

Ainda que os oito doentes tenham sido estudados num período de tempo muito restrito, 4 meses, tal decorreu de uma mera casualidade, pois que são efectivamente situações clínicas raras, mesmo no âmbito de consulta da Especialidade.

O gene responsável pela síntese de C1-INH, presente no cromossoma 11, apresenta uma expressão codominante.² A transcrição do RNAm pode sofrer mutações e bloqueio ou erros de leitura e descodificação com síntese aberrante de moléculas não funcionais, podendo resultar em três formas proteicas possíveis: C1-INH normal com peso molecular de 104Kd, um

responsável pelos acontecimentos clínicos resulta da formação de complexos imunes (Ac anti-idiotipo/ /idiotipo da imunoglobulina tumoral) com receptores para C1 activado, consumo de C1-INH e activação das fracções seguintes da cascata do complemento.²⁻¹³

No Angioedema adquirido Tipo II observa-se uma redução pouco significativa (60 a 70% do normal) da concentração antigénica de C1-INH, com valores de C1q, C3 e C4 com comportamento semelhante ao descrito no Tipo I.² Não existe associação clínica a outra qualquer patologia, de modo que não são observadas disproteinémias ou picos monoclonais.¹⁻⁷ Nestes indivíduos, o C1-INH circula, preponderantemente sob a forma de 96Kd ligado a um auto-anticorpo específico, da classe IgG ou IgA, que impede a ligação a C1s activado.²⁻¹⁶

Nos doentes deste estudo, sem história familiar positiva de Angioedema, a inexistência de patologia associada, a idade de início dos sintomas, a normalidade do proteinograma, permitem o diagnóstico da forma Adquirida Tipo II, ainda que não tenha sido possível o estudo funcional de C1-INH ou a determinação de anticorpo específico para este inibidor.

Em todos os doentes foi evidente um aumento na frequência e gravidade das crises à data do diagnóstico, com quadros de edema da glote em 4 deles e necessidade de recurso a terapêutica de emergência hospitalar orientada para a permeabilização das vias aéreas e o controlo potencial do choque hipovolémico.

O tratamento profiláctico está indicado após a confirmação laboratorial de défice de C1-INH em indivíduo com clínica de Angioedema. O ácido Tranexâmico ou o ácido epsilon-aminocapróico foram fármacos utilizados inicialmente nesta patologia, pela actividade inibitória competitiva com o Plasminogénio e a Plasmina, porém os secundarismos marcados limitaram, definitivamente, estas prescrições.¹⁻²

A infusão semanal de concentrado purificado de C1-INH é uma estratégia de terapêutica profiláctica no controlo regular destes doentes, aparentemente sem efeitos secundários.²⁻¹⁷ Porém, o elevado custo, acarretado por hospitalizações frequentes, condicionou a sua aplicação a casos pontuais como crises súbitas de Angioedema ou antecedendo actos cirúrgicos programados.

A terapêutica profiláctica mais habitual nestes doentes são os androgénios atenuados, nomeadamente: Danazol e Estanozolol, este último aparentemente com menor risco de secundarismos, mas presentemente não disponível no nosso país. Estes fármacos induzem um aumento na determinação sérica de C1-INH (efeito dose-resposta), mas também de C4 e outras proteínas de síntese hepática, ainda que de forma menos evidente.²⁻¹⁸

Porém, a eficácia clínica, com prevenção de novas crises, obtém-se com doses habitualmente reduzidas (200 mg de Danazol ou 1-2 mg de Estanozolol diariamente), mesmo com determinações séricas das fracções de complemento em valores infra-normais. Deste modo, o princípio terapêutico assenta na dose necessária suficiente para a profilaxia de novos episódios, não constituindo os doseamentos seriados das fracções de complemento, critérios de monitorização destes doentes.²⁻¹⁸ A prescrição mantida por períodos prolongados foi inicialmente questionada pelo risco potencial de toxicidade hepática e pela probabilidade de ocorrência de manifestações clínicas irreversíveis de virilização. Porém, estudos de follow-up após anos consecutivos de terapêutica revelaram uma excelente tolerabilidade, com ocorrência de secundarismos pouco frequentes, desde que tenha sido previamente definida a dose mínima eficaz.¹⁰⁻¹⁸⁻¹⁹⁻²⁰

Os androgénios ao induzirem a síntese *de novo* de C1-INH constituem uma primeira opção nas formas familiares de Angioedema. Nos indivíduos sem história familiar positiva a eficácia é mais controversa, pelo próprio mecanismo fisiopatológico.

Nestes doentes, após a caracterização diagnóstica, foi proposta terapêutica diária com 200 mg de Danazol *per os*. Durante um período de 3 meses, todos estes doentes foram submetidos a observações clínicas regulares e controlo laboratorial, particularmente da função hepática e leucograma, não revelando alterações analíticas significativas.

Nas formas familiares de Angioedema não foram descritas novas manifestações clínicas no decurso da terapêutica, ainda que as determinações de C1-INH e C4 tenham apresentado um aumento muito discreto.

No doente 3, com Angioedema Adquirido Tipo II, observou-se redução de C4 e de C1-INH, compatível com uma indução catabólica na dependência do auto-anticorpo específico, ainda que clinicamente a frequência, extensão e gravidade dos episódios ocorridos tenha sido significativamente menor, testemunho de um benefício terapêutico, ainda que parcial.

Globalmente, ainda que o tempo de duração do tratamento com Danazol tenha sido muito reduzido, para ser possível avaliar a eficácia real nestes doentes, a boa resposta terapêutica inicial sugere a sua manutenção, sob vigilância clínica e laboratorial periódica e regular.

Considera-se pertinente a realização futura de estudo funcional de C1-INH, estudos familiares e genéticos,²¹ de modo à melhor caracterização deste distúrbio nestes doentes.

BIBLIOGRAFIA

1. **Kaplan AP.** Urticaria and Angioedema. In *Allergy: Principles and Practice*. Middleton E, Reed CE, Ellis EF et al Eds. St Louis, CV Mosby, 4.^a Ed, 1993:1553-80.
2. **Huston DP, Bressler RB.** Urticaria and Angioedema. The Medical Clinics of North America. *Clinical Allergy*, 1992; 76 (4):805-40.
3. **Lazaro ARD, Cubero AG, Mosquera MR.** Urticaria y edema angioneurotico. In *Tratado de Alergología e Inmunología Clínica. Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica*, 1.^a Ed, 1986; 3:37-63.
4. **Colten HR.** Hereditary Angioneurotic Edema, 1887 to 1987. *N Engl J Med*, 1987; 317:43-45.
5. **Soter NA.** Acute and chronic urticaria and angioedema. *J Am Ac Dermatology*, 1991; 25 (1): 146-54.
6. **Stoppa-Lyonnet D, Tosi M, Laurent J et al.** Altered C1 inhibitor genes in type I hereditary angioedema. *N Engl J Med*, 1987; 317:1-6.
7. **Frank MM.** C1 esterase inhibitor: clinical clues to the pathophysiology of Angioedema. *J Allergy Clin Immunol*, 1986; 78:848-50.
8. **Zuraw BL, Altman LC.** Acute consumption of C1 inhibitor in a patient with acquired C1-inhibitor deficiency syndrome. *J Allergy Clin Immunol*, 1991; 88:908-18.
9. **Arreaza E, Singh K, Grant A.** Hereditary angioedema: clinical and biochemical heterogeneity. *Ann Allergy*, 1988; 61:69-75.
10. **Cicardi M, Bergamashini L, Cugno M et al.** Long-term treatment of hereditary angioedema with attenuated androgens: a survey of 13-year experience. *J Allergy Clin Immunol*, 1991; 87:768-72.
11. **Anaut A, Olalde S, Huertas J et al.** Angioedema hereditario por disfunción del C1-inhibidor: presentación de um caso. *Rev Esp Alergol Inmunol Clín*, 1992; 7:141-43.
12. **Ortiz JCG, Arenas MA, Mateo JM et al.** Déficit adquirido de C1-inhibidor. Tratamiento con Estanozolol. *Rev Esp Alergol Inmunol Clín*, 1992; 7:137-41.
13. **Malbran A, Hammer CH, Frank MM, Fries LF.** Acquired Angioedema: observations on the mechanism of action of autoantibodies directed against C1 esterase inhibitor. *J Allergy Clin Immunol*, 1988; 81:1199-204.
14. **Grace RJ, Jacob A, Mainwaring CJ, McVerry BA.** Acquired C1 esterase inhibitor deficiency as manifestation of T-cell lymphoproliferative disorder. *Lancet*, 1990; 336:118.
15. **Costa JT, Silva JPM, Cunha L, Castel-Branco MG.** Angioedema Hereditário e Síndrome de Dificuldade Respiratória do Adulto. Um Caso Clínico. *Rev Port Imunoalergologia*, 1992; 1:125-9.
16. **Jackson J, Feighery C.** Autoantibody-mediated acquired deficiency of C1-inhibitor. *N Engl J Med*, 1988; 318:122-3.
17. **Bork K, Witzke G.** Long-term prophylaxis with C1-inhibitor (C1-INH) concentrate in patients with recurrent angioedema caused by hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol*, 1989; 83:677-82.
18. **Gelfand JA, Sherins RJ, Alling DW, Frank MM.** Treatment of Hereditary Angioedema with Danazol. *N Engl J Med*, 1976; 295 (26):1444-8.
19. **Sheffer AL, Fearon DT, Austen KF.** Hereditary angioedema: a decade of management with stanozolol. *J Allergy Clin Immunol*, 1987; 80:855-60.
20. **Perricone R, Pasetto N, De Carolis C, Vaquero E, Nocchioli G.** Cystic ovaries in women affected with Hereditary Angioedema. *Clin Exp Immunol*, 1992; 90:401-4.
21. **Cicardi M, Igarashi T, Rosen FS, Davis AE.** Molecular basis for the deficiency of complement 1 inhibitor in type I hereditary angioneurotic edema. *J Clin Invest*, 1987; 79:698-702.

ENVIADO PARA PUBLICAÇÃO - 5/7/94

ACEITE PARA PUBLICAÇÃO - 2/12/94

Sensibilização a Alergêneos da Barata: Comparação Entre Reactividade Cutânea e RAST para a *Blatella germanica*, *Blatta orientalis* e *Periplaneta americana*.

CUESTA C, MIRANDA M, PLÁCIDO JL, MOREIRA DA SILVA JP, DELGADO JL, CASTEL-BRANCO MG, VAZ M

RESUMO

Os alergêneos da barata têm vindo a ser reconhecidos de modo crescente como agentes importantes na sensibilização em ambiente doméstico. Neste estudo, efectuou-se a pesquisa de reactividade cutânea a diferentes extractos comerciais de três espécies de Barata: *Blatella germanica* (BG), *Blatta orientalis* (BO) e *Periplaneta americana* (PA), em 34 doentes atópicos (7M e 22F). Todos tinham doença alérgica respiratória (30 com asma e 4 com rinite), com idades entre os 6 e os 54 anos e foram seleccionados de um grupo de 155 doentes com uma pápula nos testes cutâneos "prick" (TCP) superior ou igual a 3 mm para pelo menos um de seis extractos comerciais testados. Em 21 dos 34 doentes foi também efectuada a pesquisa de IgE específica (RAST) para as diferentes espécies, utilizando o mesmo material alergénico já testado por TCP. A positividade nos testes cutâneos "prick" (pápula \geq à da histamina a 1 mg/ml) usando 2 extractos comerciais de diferente proveniência foi respectivamente, de 21 e 65% para a BO e de 18 e 36% para a BG, sem correlação significativa entre estes dois resultados. Encontrámos um RAST \geq 2 para a BG e BO em 14% dos doentes, a mesma classe para a PA em 9,5% e em 28,5% dos casos um RAST de classe 1 para pelo menos uma das espécies testadas.

Verificámos uma correlação estatisticamente significativa entre os resultados do RAST para as diferentes espécies: BO/BG $\chi^2=17$; PA/BG $\chi^2=16,5$ e PA/BO $\chi^2=23,2$ e uma correlação significativa entre a reactividade cutânea e o RAST para a BO ($\chi^2=11,5$; $p < 0,005$) e para a BG ($\chi^2=5,8$; $p=0,055$).

Estes dados sugerem que um número significativo de doentes atópicos com patologia respiratória poderá estar sensibilizado a diferentes alergêneos de barata, embora não seja possível obter uma concordância fiável entre os diferentes extractos alergénicos testados. Além disso, os resultados obtidos por RAST sugerem que alguns destes doentes poderão estar sensibilizados a determinantes antigénicos comuns às diferentes espécies.

SUMMARY

COCKROACH ALLERGY: COMPARISON OF SKIN REACTIVITY AND RAST TO *Blatella germanica*, *Blatta orientalis* and *Periplaneta americana*.

Cockroach allergens have been increasingly recognized as important indoor allergens in western countries. In this study we assessed skin reactivity to different commercial whole body extracts of three cockroach species - German (BG), Oriental (BO) and American (PA) - in 34 atopic patients (7M, 27F) with respiratory allergy (30 with asthma), aged 6 to 54 years. Patients were selected from a pool of 155 patients assessed in our allergy clinic, when they had a skin prick test (SPT) with a mean weal \geq 3mm, in at least 1 of the 6 cockroach extracts routinely tested. In 21 patients we also study the RAST reactivity to the individual species, using the same raw material obtained from one of the SPT sources (Abelló, S.A.). We found, in this selected population, a positive SPT (\geq histamine 1mg/ml) with two different extracts of BO and BG species, of 21 and 65% to BO and of 18 and 36% to BG respectively, with no significant correlation between these results. Positive RAST (class 2) was found in 14% of the studied population for both BG and BO, being positive for PA in only 9.5%; 28.5% of them had a

RAST class 1 to at least two of the three species tested. A significant correlation of RAST results was found between different species (BO/BG $\chi^2=17.0$; PA/BG $\chi^2=16.5$; PA/BO $\chi^2=23.2$). Significant correlations between skin and RAST reactivity were found for BO ($\chi^2=11.5$, $p<0.005$) and BG ($\chi^2=5.8$, $p=0.05$). This study suggests that a significant number of atopic patients with respiratory allergy may be sensitized to different cockroach species, although no reliable concordance can be obtained by the practicing allergist with different available extracts. Moreover, the RAST results suggest that some of these patients may be sensitized to the common allergens of different species of cockroach.

INTRODUÇÃO

A relevância clínica e epidemiológica da sensibilização aos alérgenos do ambiente doméstico tem sido evidenciada, desde os anos sessenta, em múltiplos trabalhos de investigação que procuram individualizar os constituintes do «pó-da-casa» e apurar a sua responsabilidade na etiologia das doenças alérgicas.¹⁻¹⁰

Alguns destes trabalhos, quase sempre relativos a grupos populacionais urbanos atópicos, permitiram concluir que os insectos da classe Blattidae constituíam uma causa importante de sensibilização e, consequentemente, de patologia alérgica.¹¹⁻¹²⁻¹³⁻¹⁸

Neste artigo são publicados os resultados de um trabalho em que foi investigada a hipersensibilidade a diferentes extractos comerciais de três espécies de barata (*Blatella germanica*, *Blatta orientalis* e *Periplaneta americana*), realizando para o efeito testes cutâneos num grupo de doentes seleccionados e efectuando a determinação da IgE específica (RAST) com extractos provenientes de um dos laboratórios fornecedores. Comparamos subsequentemente os resultados obtidos e averiguamos a fiabilidade (reprodutibilidade) dos extractos comerciais usados nos testes cutâneos e a sua concordância com os valores do RAST.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram incluídos neste estudo 34 doentes, 27 do sexo feminino e 7 do sexo masculino, com idades compreendidas entre 6 e 54 anos (média de 28 anos).

Todos os doentes apresentavam pelo menos dois critérios de atopia, nomeadamente:

- IgE total elevada
- História familiar de atopia
- Positividade dos testes cutâneos «prick» a uma bateria standard de aeroalérgenos

Trinta doentes tinham asma brônquica, com ou sem rinite associada, e apenas quatro eram afectados somente por rinite.

Este grupo foi seleccionado de um conjunto de 155 doentes referenciados pelo médico assistente à consulta externa de Imunoalergologia do Hospital de S. João por manifestações respiratórias de presumível etiologia alérgica (sintomas brônquicos e/ou nasais).

O atendimento foi sequencial e obedeceu ao protocolo clínico de primeira consulta utilizado na Unidade.

O critério de selecção adoptado foi a obtenção de uma pápula superior ou igual a 3 mm de maior diâmetro nos testes cutâneos como resposta a pelo menos 1 de 6 extractos comerciais de corpo total de barata; o teste foi executado na face anterior do antebraço, usando uma lanceta com ponta de 1 mm, sensivelmente no mesmo período do dia (10:00-15:00) e no mesmo local da superfície cutânea. A leitura foi efectuada 20 minutos após a picada, sempre pelo mesmo observador e a medição do maior diâmetro da pápula foi realizada entre os bordos internos de uma linha delimitante traçada com caneta de feltro (sempre da mesma marca e modelo).

Foram excluídos os doentes com dermatografismo e os que se encontravam a tomar medicamentos susceptíveis de interferir com os resultados dos testes.

Os 34 doentes seleccionados foram submetidos a novo teste cutâneo com extractos de corpo total de *Blatella germanica*, *Blatta orientalis* e *Periplaneta americana* provenientes de 2 dos laboratórios fornecedores (designados A e B). O critério de positividade, mais restrictivo, foi a formação de pápula de área superior ou igual à obtida pelo controlo positivo (histamina a 1 mg/ml).

Dos 34 doentes, 21 acederam à colheita de uma amostra de sangue para a determinação da IgE específica para as três espécies de barata, utilizando os mesmos três extractos provenientes de uma das casas comerciais fornecedoras (Imunologia e Alergia Abelló S.A.).

A determinação da IgE específica foi realizada nos laboratórios da empresa farmacêutica referida, de acordo com um método normalizado; a valoração dos níveis da IgE específica foi feita por ELISA e os resultados do processo foram expressos em unidades RAST, sendo considerados positivos quando eram superiores ou iguais a 0,7 AU/ml (\geq classe 2).

RESULTADOS

A positividade nos testes cutâneos *prick* foi de 21% e 65%, respectivamente para os extractos comerciais A e B de *Blatta orientalis* e de 18% e 36% para os correspondentes extractos de *Blatella germanica*, não existindo correlação significativa entre estes resultados (Fig. 1).

Foi também obtida uma positividade de 45% com um extracto de *Periplaneta americana*, fornecido pelo laboratório A, não tendo sido possível a obtenção de outro extracto comercial desta espécie (Fig.1).

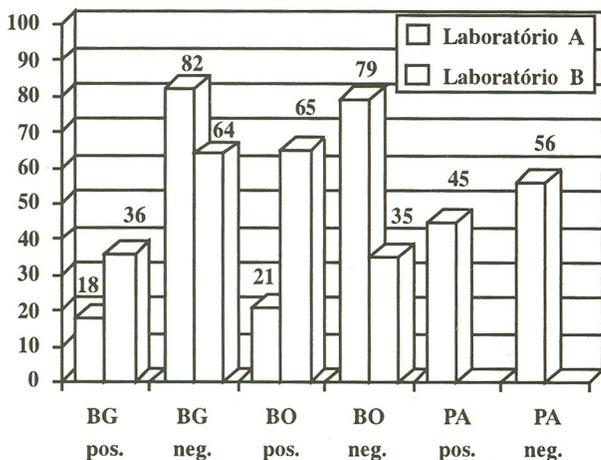


Fig. 1- Comparação de resultados dos testes cutâneos prick aos extractos de *Blatella germanica* (BG), *Blatta orientalis* (BO) e *Periplaneta americana* (PA).

Utilizando os extractos do laboratório A, determinou-se a IgE específica para as três espécies. Os resultados foram positivos para a *Blatella germanica* e *Blatta orientalis* em 14,3% dos doentes e para a *Periplaneta americana* em 9,5% (Quadro 1).

QUADRO 1

Número e percentagem de soros com RAST de classes 1 e 2 para as três espécies de barata, consideradas individualmente.

Extractos	RAST de classe 1	RAST de classe 2
<i>Blatella germanica</i>	5 (23,8%)	3 (14,3%)
<i>Blatta orientalis</i>	8 (38,1%)	3 (14,3%)
<i>Periplaneta americana</i>	6 (28,6%)	2 (9,5%)

n=21

Obtivemos um RAST de classe 1, para todos os extractos, em 2 doentes. Em 4 doentes obtivemos o mesmo resultado do RAST para 2 dos extractos e em 1 doente, a mesma classe de RAST só para a BO (Quadro 2).

A correlação entre as classes do RAST (0,1 e ≥ 2) para as três espécies foi estatisticamente significativa:

- *Blatella germanica*/*Blatta orientalis*:
 $\chi^2=17,0$; $p=0,002$
- *Blatella germanica*/*Periplaneta americana*:
 $\chi^2=16,5$; $p=0,002$
- *Blatta orientalis*/*Periplaneta americana*:
 $\chi^2=23,2$; $p=0,001$

QUADRO 2

Número e percentagem de doentes com RA de classes 1 e 2 para as três espécies de barata, isoladas e em associação.

	RAST de classe 1	RAST de classe 2
BG+BO+PA	2 (9,5%)	2 (9,5%)
BG+BO	2 (9,5%)	0
BO+PA	2 (9,5%)	0
BG	0	1 (4,8%) *
BO	1 (4,8%)	1 (4,8%) **
Total	7 (33,3%)	4 (19,1%)

n=21

* Associado a RAST de classe 1 para a BO e para a PA.

** Associado a RAST de classe 1 para a BG e para a PA

Legenda:

BG: *Blatella germanica*

BO: *Blatta orientalis*

PA: *Periplaneta americana*

Verificou-se também a existência de correlação estatisticamente significativa entre os testes cutâneos prick e os valores do RAST em relação à *Blatella germanica* ($\chi^2=5,8$; $p=0,055$) e à *Blatta orientalis* ($\chi^2=11,6$; $p=0,003$).

DISCUSSÃO

A investigação da hipersensibilidade IgE-mediada aos aeroalergêneos constituintes do «pó-da-casa», continua a procurar os números da incidência e prevalência da sensibilização aos diferentes alergêneos presentes no ambiente doméstico e o seu significado no desenvolvimento de doença alérgica peranal.

Os alergêneos de barata, neste contexto, têm vindo a ser frequentemente identificados como causa de sensibilização e de doença alérgica respiratória. Estes trabalhos de investigação revelaram uma elevada prevalência de sensibilização a extractos de barata em doentes atópicos, residentes em áreas urbanas.¹¹⁻¹³⁻¹⁴⁻¹⁷⁻¹⁸ Esta proporção tornava-se ainda maior no subgrupo de doentes asmáticos e foi confirmada pelos resultados do RAST e por testes de provocação brônquica. Foram obtidas também correlações significativas entre os testes cutâneos e o RAST, com a utilização dos mesmos extractos, em indivíduos clinicamente sensíveis ao pó doméstico.¹² Deve-se salientar, contudo, que o grau de correlação entre o RAST e os testes cutâneos estava dependente do alergêneo específico utilizado.¹²⁻¹⁹⁻²⁰

O trabalho de investigação que apresentamos teve por objectivo comparar extractos comerciais de três espécies de barata (*Blatella germanica*, *Blatta orientalis* e *Periplaneta americana*) nomeadamente quanto à reactividade cutânea (testes cutâneos prick) e ao grau de reactividade sérica aferida por RAST. Este último teste apenas foi realizado em 21 dos 34 doentes

estudados e nele foram somente utilizados extractos de um dos laboratórios fornecedores; não obstante constituírem limitações, estas características do estudo permitem estabelecer, com suficiente representatividade estatística, a correlação entre os testes cutâneos *prick* e os níveis séricos de IgE específica.

O critério de selecção dos 34 doentes, baseado numa pápula de maior diâmetro ≥ 3 mm para um painel de 6 extractos comerciais de barata, justifica-se pelo propósito de identificar os doentes que apresentassem algum grau de reactividade aos alérgenos de barata.

Para considerar sensibilização cutânea efectiva, estabelecemos um critério de valorização mais exigente (pápula \geq histamina a 1 mg/ml).

O facto de termos obtido apenas uma razoável concordância entre os dois extractos de *Blatella germanica* (75%), ao contrário do que obtivemos relativamente à *Blatta orientalis*, leva-nos a concluir que ainda não existem extractos disponíveis devidamente estandarizados, necessários à obtenção de resultados fiáveis e reprodutíveis.

Devemos realçar, porém, a excelente correlação obtida entre os testes cutâneos *prick* com os extractos de *Blatella germanica* e *Blatta orientalis* e os correspondentes resultados do RAST ($\chi^2=5,8$; $p=0,055$ e $\chi^2=11,6$; $p=0,003$, respectivamente), reflectindo a qualidade destes extractos.

Um número significativo de doentes apresentava reactividade cutânea a mais de uma das espécies de barata; este facto tanto pode traduzir a presença de alérgenos comuns às três espécies testadas como pode indicar a coexistência de múltiplas sensibilizações específicas.

A obtenção de correlações significativas entre os resultados do RAST para as diferentes espécies permite sustentar a hipótese de haver sensibilização a determinantes antigénicos comuns.

A positividade da reacção cutânea ao extracto único de *Periplaneta americana*, em 45% dos doentes, constituiu uma surpresa, dado que é conhecida a predominância em Portugal das espécies *Blatella germanica* e *Blatta orientalis*.

A contaminação do referido extracto por alérgenos de *Blatella germanica* não é de excluir, bem como a possibilidade de ter havido reactividade cruzada com determinantes antigénicos comuns às duas espécies.

Estes resultados sugerem que é indispensável o prosseguimento da investigação acerca da reprodutibilidade dos extractos específicos de Barata, condição *Sine Qua Non* para a fiabilidade dos estudos epidemiológicos e clínicos a realizar no campo da alergia à Barata.

Isto é tanto mais importante quanto se sabe existem significativas diferenças ecológicas (e provavelmente clínicas) entre as diferentes espécies de Barata, assunto que deve continuar a merecer a atenção dos investigadores nesta área da imunoalergologia.

BIBLIOGRAFIA

1. Platts-Mills TAE, Chapman MD. Dust mites: Immunology, allergic disease and environmental control. *J Allergy Clin Immunol*, 1987; 80:755-75.
2. Platts-Mills TAE, Pollart SM, Luczinska CM, Chapman MD, Heymann PW. Indoor-allergens, quantification and characterization in relation to asthma. *Alergologie*, 1989; 12 (Suppl 1):63-7.
3. Platts-Mills TAE, Ward GW, Sporik R, Gelber LE, Chapman MD, Heymann PW. Epidemiology of the relationship between exposure to indoor allergens and asthma. *Int Arch Appl Immunol*, 1991; 94:339-45.
4. Spieksma FM. Domestic mites: their role in respiratory allergy. *Clin Exp Allergy*, 1991; 21:655-60.
5. Platts-Mills TA, de Weck AL. Mite Allergy: a worldwide problem. *Allergy Clin Immunol New*, 1989; 1:21-3.
6. Colloff MJ, Ayres J, Carswell F et al. The control of allergens of dust mites and domestic pets: a position paper. *Clin Exp Allergy*, 1992; 22 (Suppl 2):1-28.
7. Delgado L, Plácido JL, Cuesta C, Ramos JP, Torrinha JAF. Utilidade da pesquisa "in vitro" de IgE específica para o pó da casa. Relação com a sensibilização a alérgenos da barata. *Cadernos de Imunoalergologia Pediátrica*, 1994; 9 (1):22-26.
8. Wraith DG, Cunnington AM, Seymour WM. The role and allergenic importance of storage mites in house dust and other environments. *Clin Allergy*, 1979; 9:545-61.
9. Van Hage-Hastén M. Allergens of storage mites. *Clin Exp Allergy*, 1992; 22:429-31.
10. Alfarroba E, Casanovas J, Almeida BA. Ácaros de poeira doméstica e alergia respiratória. *Archivos de Bronconeumologia*, 1993; 29 (Suppl 1):73 (abstract).
11. Kang B, Sulit N. A comparative study of prevalence of skin hypersensitivity to cockroach and house dust antigens. *Ann Allergy*, 1978; 41:333-36.
12. Hulet AC, Dockhorn RJ. House dust, mite (*D. farinae*) and cockroach allergy in a midwestern population. *Ann Allergy*, 1979; 42:160-65.
13. Bernton HS, Brown H. Cockroach allergy II, the relation of infestation to sensitization. *South Med J*, 1967; 60:852-55.
14. Menon P, Menon V, Hilman B, Stankus R, Lehrer SB. Skin test reactivity to whole body and fecal extracts of American (*Periplaneta americana*) and German (*Blatella germanica*) cockroaches in atopic asthmatics. *Ann Allergy*, 1991; 67:573-77.
15. Lehrer SB, Horner WE, Menon PK, Oliver J, Hauck P. Cockroach allergenic activity: Analysis of commercial cockroach and dust extracts. *J Allergy Clin Immunol*, 1991; 88:895-901.
16. Kang B, Jones J, Johnson J, Kang IJ. Analysis of indoor environment and atopic allergy in urban populations with bronchial asthma. *Ann Allergy*, 1989; 62:30-34.
17. Twarog FJ, Picone FJ, Strunk RS, Colten HR. Immediate hypersensitivity to cockroach. *J Allergy Clin Immunol*, 1977; 59:154-60.
18. Mendoza J, Snyder RD. Cockroach sensitivity in children with bronchial asthma. *Ann Allergy*, 1970; 28:159-62.
19. Aas K, Johansson SGO. The radioallergosorbent test in the *in vitro* diagnosis of multiple reaginic allergy. A comparison of diagnostic approaches. *J Allergy*, 1971; 48:134-37.
20. Collins-Williams C, Bremner K. Comparison of skin tests and RAST in the diagnosis of atopic hypersensitivity. *Ann Allergy*, 1976; 36:161-64.

Agradecimentos

Ao Laboratório Alergia e Imunoalergologia Abelló, S.A. pela sua colaboração. Ao Dr. José Ferraz de Oliveira pelo seu valioso contributo.

Controversias en Inmunoterapia

M. BOQUETE PARIS, F. J. CARBALLADA GONZÁLEZ

RESUMEN

Teniendo en cuenta las controversias existentes en el tratamiento de las enfermedades alérgicas con inmunoterapia específica, los autores revisan diferentes apartados que clasifican en eficacia, seguridad e indicación.

Se hace una especial reflexión sobre la eficacia en cuanto a historia natural e inflamación. Se revisan los últimos datos sobre seguridad del procedimiento y su indicación en el curso de la enfermedad.

Los autores concluyen que la inmunoterapia (I.T.) con extractos apropiados, en condiciones de administración idóneas y con indicación precisa, es un procedimiento eficaz y seguro.

SUMMARY

Considering the controversial aspects of specific immunotherapy in the treatment of allergic diseases, the authors make an approach to different items about efficacy, security and specific indications.

An special statement about efficacy and natural history and inflammation is made. They review the last reports about security and the current indication on the course of the disease.

They conclude that immunotherapy (I.T.) with appropriate standardized extracts is an efficacy tool to treat the respiratory allergic diseases and the security of this form of treatment is very high, although it should be performed in appropriate conditions.

1 - INTRODUCCION

La inmunoterapia (I.T.) es un procedimiento terapéutico ampliamente aceptado como tratamiento de las enfermedades alérgicas respiratorias, aunque desde sus inicios ha estado siempre envuelto en cierta controversia.

Actualmente, a pesar de los avances en la estandarización de los antígenos y su mejor utilización, siguen apareciendo motivos de discusión que podríamos resumir en tres apartados:

- Controversias en cuanto a eficacia.
- Controversias en cuanto a seguridad.
- Controversias en cuanto a indicación.

2 - CONTROVERSIAS EN CUANTO A EFICACIA

En los últimos quince años, si bien se aceptaba el tratamiento inmunoterápico como de primera línea en la rinoconjuntivitis polínica, se discutía su eficacia en el asma y la rinitis perenne. A lo largo de estos años han aparecido trabajos que demuestran la eficacia de la I.T. en la rinitis perenne.¹⁻⁴

La eficacia de este tratamiento en el asma ha sido también probada con los estudios publicados a lo largo de los últimos cinco años. A este respecto nos remitimos a las revisiones realizadas por el Comité de Inmunoterapia de la SEAIC.⁵

Esta posición se ha visto refrendada por el Consenso Internacional sobre tratamiento del Asma realizado en 1992,⁶ que avala la eficacia de la I.T. en el tratamiento del asma producida por ácaros, polen de gramíneas, epitelio de gato y perro, y algunos hongos: alternaria y cladosporium.

En este sentido, es interesante resaltar que, en los últimos años, el Comité de Alergia e Inmunología del "Royal College of Physicians" británico admite, aunque con reservas, la efectividad de la I.T. en el asma moderado.⁷

Establecida la efectividad de este tratamiento de una manera global, nos centraremos en aspectos particulares que son objeto de polémica.

2.A - EFICACIA E HISTORIA NATURAL

No hay estudios que indiquen que el tratamiento farmacológico, por sí solo, pueda modificar la historia natural del asma.

Por el contrario, algunos estudios indican que la I.T. puede variar el curso natural del asma infantil.⁸⁻⁹ Desgraciadamente, estos estudios fueron hechos con antígenos no estandarizados y, algunas veces, incluyendo extractos cuya utilidad no está probada.

En nuestro país, en un intento de clarificar este problema, el Grupo del Hospital La Paz realizó una encuesta retrospectiva sobre 1 500 pacientes, de los cuales respondieron 507 (Ojeda A., comunicación personal en el Symposium Internacional de Inmunoterapia, Torremolinos 1992). Estos pacientes tenían en el momento del estudio entre 19-20 años. De ellos el 43% estaba asintomático; este grupo había recibido I.T. durante un período de, aproximadamente, 6 años después de la última crisis de asma. Los otros pacientes mostraban en mayor o menor grado síntomas dependiendo del tiempo de I.T. y la gravedad de estos era inversamente proporcional a la duración de la I.T..

Un grupo significativo de los pacientes asintomáticos presentaban negatividad en la provocación inespecífica con metacolina.

Sin embargo, estudios realizados por autores australianos han revelado una mejoría espontánea de la enfermedad asmática entre los 14 y 21 años, época en que el 66% de los pacientes estaba libre de síntomas, aunque el 31% de estos reinició la sintomatología a la edad de 28 años.¹⁰⁻¹¹

Por otra parte, estudios de Mosbech et al¹² utilizando polen de gramíneas, demostraron que la mejoría inducida por la I.T. persistía varios años después de que esta cesase. Una conclusión similar fue la obtenida por Grammer et al¹³ usando antígenos polimerizados.

Hay que resaltar que ambos estudios están realizados en pacientes con rinoconjuntivitis polínica, y a nuestro entender, faltan estudios que corroboren estos hallazgos en el asma y sobre todo en el asma perenne.

Otro aspecto a señalar sería el efecto protector de la I.T. en la rinitis evitando su evolución hacia el asma. En el trabajo de Mosbech, antes referido, parecía existir tal efecto. Así mismo, en el "Position Paper" de la Academia Europea de Alergia¹⁴ se recoge una comunicación de Bousquet sobre 500 pacientes con rinitis, seguidos durante 5 años, donde habla de un 5% de riesgo de desarrollar asma en los pacientes tratados con I.T., frente a un riesgo de 12% y 23% en los pacientes tratados con antihistamínicos y placebo, respectivamente.

En nuestra opinión este posible efecto protector de la I.T. es prometedor, aunque necesitaría más estudios.

2.B - EFICACIA CON RESPECTO A LA EDAD

Se acepta que la eficacia de la I.T. es mayor en pacientes jóvenes que en adultos, y así se refleja en el Consenso Internacional.⁶ Este fenómeno, más que en relación con la edad, estaría con el proceso patogénico subyacente. Es decir, a mayor tiempo de evolución de la enfermedad mayores cambios irreversibles en el órgano de choque.

2.C - EFICACIA EN ASMAS GRAVES

El asmático grave ha sufrido cambios patológicos irreversibles en el árbol bronquial, consecuencia de la inflamación mantenida. Al mismo tiempo, dado el alto grado de hiperreactividad bronquial que presentan estos pacientes, el alérgeno no es un factor primordial en la presentación de los síntomas, sino que actuaría como un desencadenante más.

Estos pacientes tienen un alto riesgo de padecer reacciones sistémicas durante la I.T., por lo que para nosotros son pacientes en que este procedimiento terapéutico no debería ser iniciado, puesto que, cuanto más severo sea el asma menor es el beneficio de la I.T.. Suscribimos en este sentido las recomendaciones del Consenso Internacional,⁶ de no iniciar I.T. si el FEV1 es inferior al 70% del teórico.

2.D - EFICACIA Y DURACION

Actualmente, no se conoce cual sería la duración óptima de la I.T.. De una manera empírica, aunque fundamentada en algunos trabajos realizados con pólenes,¹⁵ se recomienda un período de tres a cinco años de I.T. continuada, antes de evaluar la eficacia a largo plazo sin tratamiento inmunoterápico.

El problema es más complejo cuando hablamos de I.T. con alérgenos perennes, puesto que, algunos trabajos han mostrado la reaparición de síntomas y tests cutáneos positivos, después de 18 meses de interrumpida la I.T., que se había mantenido 3 años.¹⁶

Teniendo en cuenta estos datos y los comentados en el epígrafe sobre historia natural y eficacia, quizá la duración recomendada de 3 a 5 años no puede aplicarse a todos los pacientes, ni a todos los alérgenos.

2.E - EFICACIA EN POLISENSIBILIZADOS

En algunos pacientes polisensibilizados es difícil definir, exactamente, cuales son los alérgenos directamente responsables de sus síntomas, por lo que la I.T. con un solo alérgeno es improbable que sea efectiva.

Además, dado que la eficacia de la I.T. está en clara relación con la dosis de mantenimiento alcanzada, intentar justificar la administración de varios alérgenos al mismo tiempo, con la misma inyección, condicionaría una pérdida de efectividad como consecuencia de las bajas dosis administradas e intentar aumentar estas dosis conduciría a una tasa de reacciones sistémicas inaceptables. Por otra parte, se ha visto que a dosis biológicas de antígeno equivalentes, los pacientes polisensibilizados responden peor.¹⁷

2.F - EFICACIA DE LA I.T. POR VIAS ALTERNATIVAS

Está demostrada la eficacia por vía intranasal en la rinitis polínica,¹⁸ aunque faltan trabajos que comparen esta con la vía subcutánea convencional, además de los efectos de aparición de síntomas que conlleva.

La I.T. por vía oral, en cápsulas de protección, entérica ha sido utilizada con buenos resultados en alergia al polen de abedul,¹⁹ si bien las dosis empleadas eran enormes (4 000 veces superiores a la I.T. convencional) condicionando diarrea en muchos de los pacientes.

Parece prometedora la vía sublingual, pero en el momento actual creemos que necesita más estudio.

2.G - EFICACIA Y TIPO DE EXTRACTO

La mayoría de los estudios de efectividad se han realizado con extractos acuosos, sin embargo, hay estudios que demuestran la eficacia de extractos depot o modificados químicamente, alergoides y polimerizados, aunque en estos últimos se critica el hecho de que determinados epítomos, que pudieran ser importantes desde el punto de vista de estimulación inmunológica serían modificados y consecuentemente la potencia del extracto se vería reducida. En el momento actual no es posible saber si todos los epítomos están presentes en los extractos modificados.

2.H - EFICACIA E INFLAMACION

En 1978 Lichtenstein²⁰ sostenía que sólo una pequeña proporción del asma se relacionaba con la exposición al antígeno, por lo que sugería una limitación en el uso de la I.T.. Los estudios con biopsias han confirmado a la enfermedad alérgica y asmática como enfermedad inflamatoria, mostrando infiltrados característicos con eosinófilos y células T activadas.²¹⁻²⁴ Este hecho unido a que únicamente la exposición al antígeno reproduce el infiltrado inflamatorio característico, lo que no ocurre con otros agentes (virus, ozono, óxido nítrico, humo tabaco),²⁵ hizo modificar la importancia relativa dada a los alérgenos, variando la opinión inicial de aquel autor, en cuanto a las perspectivas de la I.T..²⁶

La consideración del proceso inflamatorio como hecho patogénico principal condicionó que se hayan realizado diversos estudios sobre el efecto de la I.T. en la inflamación, valorada a través de índices directos e indirectos.

La I.T. reduce la infiltración eosinofílica en la piel 24 horas después de la estimulación antigénica²⁷ y biopsias nasales y cutáneas mostraron inhibición de la infiltración de eosinófilos activados (marcados con EG-2) durante la reacción de fase tardía en pacientes alérgicos a gramíneas.²⁸ También se demuestra inhibición de la respuesta inmediata y tardía tras la provocación.²⁹

En los últimos años se ha sugerido que las citoquinas producidas por las células T, después de la provocación antigénica, podrían favorecer la infiltración eosinofílica. Los estudios de Frew³⁰ en respuesta cutánea tardía y de Azzawi³¹ con biopsias bronquiales sugieren la implicación de las células T en la actividad eosinofílica.

Al analizar biopsias cutáneas y nasales²⁸ se ha observado que la I.T. induce un cambio de perfil en las poblaciones linfocitarias CD4+ de TH2 para TH1, según la clasificación de Mossman.³² Las células TH2, pero no las TH1, producían citoquinas responsables de la diferenciación, actividad y disponibilidad de los eosinófilos y de la producción de IgE.³³

Sabina Rak et al³⁴⁻³⁵ estudiaron el nivel de proteína catiónica del eosinófilo (PCE), actividad quimiotáctica del eosinófilo (ACE), eosinófilos y poblaciones linfocitarias en sangre periférica y lavado broncoalveolar (BAL), en un grupo de pacientes con asma estacional leve (sensibles a polen de abedul), la mitad tratados con I.T. y la otra mitad con β -2 agonistas a demanda.

El nivel de PCE, ACE y n.^º de eosinófilos durante la estación polínica se elevaba en el grupo control, lo que no ocurría o se mitigaba con diferencias estadísticamente significativas, en el grupo sometido a I.T.. Estos datos fueron observados en sangre y BAL.

En relación a los linfocitos encontraron un aumento del porcentaje de CD3 y CD4 en sangre periférica en el grupo tratado, permaneciendo inalterable el porcentaje de CD8, al contrario de lo referido por otros autores.³⁶⁻³⁷ En el grupo control no observaron cambios en los porcentajes, así como, en el BAL en ambos grupos.

Se han realizado numerosos estudios intentando probar el efecto de la I.T. en la hiperreactividad bronquial específica e inespecífica con resultados contradictorios.^{34, 38-44} Posiblemente estos resultados sean achacables a problemas metodológicos: escaso número de pacientes, incluidos en los estudios, resultados estadísticamente significativos pero con diferencias poco amplias, tratamiento I.T. administrado heterogéneo (calidad y tipo de extracto, pauta de administración, dosis máxima alcanzada, duración del tratamiento), existencia e intensidad de tratamiento ambiental, tipo y dosis de tratamiento farmacológico acompañante...

3 - CONTROVERSIAS EN CUANTO A SEGURIDAD

En los últimos años hemos asistido a un acalorado debate sobre los posibles efectos adversos de la I.T., incidiendo especialmente sobre la posibilidad de anafilaxia y muerte.

Todo ello viene dado, a nuestro parecer, por las recomendaciones dadas por el Comité Británico de Seguridad de los Medicamentos en 1986, a raíz de algunas muertes que se habían producido directamente relacionadas con la administración de este tipo de tratamiento. El Comité recomendó que la I.T. se administrase solamente donde se pudiese realizar una reanimación cardiorespiratoria y que los pacientes se mantuvieran en observación, al menos dos horas después de la inyección.

Desde entonces, se han publicado diferentes estudios en todo el mundo que muestran que la I.T. es una terapéutica razonablemente segura, aunque no exenta de riesgos; estos riesgos se pueden minimizar, si se administra por personal cualificado, en condiciones adecuadas y supervisada por expertos.

Recientes revisiones realizadas por la Academia Americana de Alergia⁴⁵ y por el Comité de Inmunoterapia de la EAACI,¹⁴ demuestran que el riesgo de reacción sistémica durante la I.T. es extremadamente bajo.

A mayor abundamiento, estudios prospectivos realizados en el propio Reino Unido obtienen una conclusión similar, lo cual ha hecho cambiar las recomendaciones dadas en 1986, variando el tiempo de espera a 1 hora tras la administración, si bien reconocen que las reacciones que ocurren después de los primeros 30 minutos, no son de riesgo vital y pocas veces requieren tratamiento.⁴⁶

3.A - SEGURIDAD Y TIPO DE ALERGENO

Se ha discutido que determinados alérgenos pudieran ser más proclives a dar reacciones sistémicas. Algunos autores hablaban de que los pólenes pudieran dar más problemas que otros alérgenos.⁴⁷ Sin embargo, un estudio prospectivo realizado por el Grupo de Montpellier sobre 1152 pacientes alérgicos a ácaros y 176 polínicos, no revela diferencias en cuanto al patrón de reacciones sistémicas.⁴⁸

La inmunoterapia con extractos de hongos parece ser más problemática en este sentido, primero por la complejidad que entraña conseguir un extracto adecuado y por otra parte, la alta tasa de reacciones sistémicas que se observan cuando se emplean extractos de alta calidad alérgica.⁴⁹

3.B - SEGURIDAD Y TIPO DE EXTRACTO

Parece aceptado que con los extractos acuosos existen más posibilidades de reacciones sistémicas comparados con los extractos depot o modificados.⁵⁰ Sin embargo, revisiones recientes realizadas por otros autores⁴ demuestran que la tasa de reacciones depende más de la pauta empleada que del tipo de preparación, haciendo una excepción con los extractos de antígenos polimerizados, que darían menos problemas.

3.C - SEGURIDAD Y PREMEDICACION

Aunque se ha preconizado el uso profiláctico de antihistamínicos, previa a la administración de I. T., hay estudios que muestran la escasa valía de este procedimiento que, como mucho, prevendría las reacciones locales, pero no las sistémicas,⁵¹ o bien una reducción de los síntomas cutáneos pero no de los respiratorios y cardiovasculares, más graves.⁵²

4 - CONTROVERSIAS EN CUANTO A INDICACION

La indicación de I.T. está regida por dos postulados fundamentales:

- Existencia de una sintomatología en clara relación con la exposición al antígeno.
- Existencia de un antígeno estandarizado y de calidad suficiente.

Ante la imposibilidad de predecir los pacientes que van a responder a la I.T., su indicación debería ser considerada cuidadosamente, sopesando en cada paciente la relación beneficio-riesgo, considerando que no siempre lo que es eficaz está indicado y viceversa.

Los factores que nos predisponen a iniciar el tratamiento I.T. son: agravamiento de la enfermedad alérgica a lo largo del tiempo y la progresión de rinitis a asma.

Los motivos de controversia fundamentales radican en:

4.A - INDICACION EN EL TIEMPO

Hay quien defiende la idea de iniciar la I.T. después de que ha "fallado" el tratamiento farmacológico o la cantidad de tratamiento farmacológico necesario para el control de la enfermedad es cada vez mayor.⁶ Sin embargo cada vez se leen más opiniones, a favor de iniciar este procedimiento al mismo tiempo que el tratamiento farmacológico.⁴

Esta última opinión es la que nosotros compartimos, si hacemos referencia a pacientes polínicos, si bien, en el caso de alérgenos perennes mantenemos una actitud de espera hasta comprobar la evolución con evitación del alérgeno y terapéutica sintomática inocua. Consideramos la I.T. cuando la evitación del alérgeno es imposible, o cuando la enfermedad no responde de forma satisfactoria a la evitación del alérgeno, incluso aunque mejore con tratamiento farmacológico.

4.B - INDICACION CON RESPECTO A LA EDAD

Existe un consenso a favor de no iniciar la I.T. en pacientes por debajo de 5 años, consenso del cual participamos. Podería considerarse esta forma de tratamiento en pacientes seleccionados, en los cuales

se pudiera demostrar la existencia de un antígeno relevante en la producción de sus síntomas, cuestión que resulta bastante compleja, puesto que, en este grupo etario los síntomas suelen presentarse en relación con infecciones respiratorias.⁵³ Además, deberíamos tener en cuenta la posibilidad de reacciones sistémicas, que parece ser mayor en edades inferiores a cinco años y también los factores psicológicos implicados.⁵⁴

BIBLIOGRAFIA

1. Ewan PW, Alexander MM, Snape C, Ind PW, Agreel B, Dreborg S. Effective hyposensitization in allergic rhinitis using a potent partially purified extract of house dust mite. *Clin Allergy*, 1988; 18:501-508.
2. Corrado Oj, Pastorello E, Oliver S, Cresswell L, Zanussi C, Ortolani C et al. A double-blind study of hyposensitization with an alginate conjugated extract of d. pteronyssinus (Conjuvac R) in patients with perennial rhinitis. I. Clinical aspects. *Allergy*, 1989; 44:108-115.
3. McHugh SM, Lavelle B, Kemeny DM et al. A placebo-controlled trial of immunotherapy with two extracts of *Dermatophagoides pteronyssinus* in allergic rhinitis, comparing clinical outcome with changes in antigen-specific IgE, IgG and IgG subclasses. *J Allergy Clin Immunol*, 1990; 86:521-32.
4. Alvarez Cuesta E, Beristain Urquiza. Inmunoterapia: actualización. In: *Libro del año de Alergología*, 1993. *Saned*, 1993: 152-187.
5. Alvarez Cuesta E, Boquete M, Cadahía A et al. La inmunoterapia a través de sus publicaciones: análisis de los últimos cinco años (1986-1990). *Rev Esp Alerg e Inmun Clínica*, 1992; 7:55-64.
6. International Consensus Report on Diagnosis and Management of Asthma. National Institutes of Health Publication n.º 92-3091 Bethesda, Maryland. *Allergy*, 1992; 47 (suppl):23-24.
7. Kay AB, Lessof MH. Allergy: Conventional and Alternative Concepts. A report of the Royal College of Physicians Committee on Clinical Immunology and Allergy. *Clin Exp Allergy*, 1992; 22 (suppl 3):1-44.
8. Johnstone D. A study of the natural history of bronchial asthma in children. *Am J Dis Child*, 1968; 115:213-216.
9. Rackemann FM, Edwards MC. Asthma in children. A follow-up study of 688 patients after an interval of twenty years. *N Eng J Med*, 1952; 246:815-63.
10. Williams H, McNicol KN. Prevalence natural history and relationship between wheezy bronchitis and asthma in children. An epidemiological study. *Brit Med J*, 1969; 4:321-28.
11. Martin AJ, McLennan LA, Landau LI, Phelan PD. The natural history of childhood asthma to adult life. *Br Med J*, 1980; 280:1397-1400.
12. Mosbech H, Osterballe O. Does the effect of immunotherapy last after termination of treatment? Follow-up study in patients with grass pollen rhinitis. *Allergy*, 1988; 43:523-9.
13. Grammer LC, Shaughnessy MA, Suszko IM et al. Persistence of efficacy after a brief course of polymerized ragweed allergen: a controlled study. *J Allergy Clin Immunol*, 1984; 73:848-09.
14. Malling HJ, Weeke B. Immunotherapy Position Paper. *Allergy*, 1993; 14:48 (suppl).
15. Norman PS, Creticos PS, March DG et al. Two year study of clinical results after discontinuation of ragweed allergoid immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*, 1988; 80:294.
16. Bousquet J, Hejjaoui A, Michel FB. Specific immunotherapy in asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 1990; 86:292-305.
17. Bousquet J, Hejjaoui A, Becker M. Clinical and immunological reactivity of patients allergic to grass pollen and to multiple pollen species. *J Allergy Clin Immunol*, 1991; 87:737-46.
18. Welsh PW, Buttersfield JH, Yunginger JW, Agarwal MK, Gleich GJ. Allergy controlled study of intranasal immunotherapy for ragweed hay fever. *J Allergy Clin Immunol*, 1983; 71:454-60.
19. Björkstén B, Möller C, Broberger U, Ahlsteot S, Dreborg S, Johansson SGO et al. Clinical and immunological effects of oral immunotherapy with a standardized birch pollen extract. *Allergy*, 1986; 41:290-5.
20. Lichtenstein LM. An evaluation of the role of immunotherapy in asthma. *Am Rev Respir Dis*, 1978; 117:191-7.
21. Beasley R, Roche WR, Roberts JA, Holgate ST. Cellular events in the bronchi of mild asthma after bronchial provocation. *Am Rev Respir Dis*, 1989; 139:806-17.
22. Bousquet J, Chanez P, Lacoste JY, Barneon G, Ghavanian N, Enander I et al. Eosinophilic inflammation in asthma. *N Eng J Med*, 1990; 323:1033-9.
23. Laitinen LA, Heino M, Laitinen A, Kava T, Haahtela T. Damage of the airway epithelium and bronchial reactivity in patients with asthma. *Am Rev Respir Dis*, 1985; 131:599-606.
24. Corrigan CJ, Kay AB. T cells and eosinophils in the pathogenesis of asthma. *Immunol Today*, 1992; 13:501-506.
25. Lemansky RF, Dick EG, Swenson CA, Busse WW. Rhinovirus upper respiratory infection increases airway reactivity in late asthmatic reactions. *J Clin Invest*, 1989; 83:1-10.
26. Lichtenstein LM, Valentine MD, Norman PS. A reevaluation of immunotherapy for asthma. *Am Rev Respir Dis*, 1984; 129:657-9.
27. Fowler JW, Lowell FC. The accumulation of eosinophils as an allergic response to allergen applied to the denuded skin surface. *J Allergy*, 1966; 37:19-28.
28. Durham SR, Varney V, Gaga M, Frew AJ, Jacobson M, Kay AB. Immunotherapy and allergic inflammation. *Clin Exp Allergy*, 1991; 21 (suppl 1):206-210.
29. Durham SR. Allergic Rhinitis: Basic mechanisms and influence of treatment. *Rev Port Imunoalergol*, 1994; 2:85-87.
30. Frew AJ, Kay AB. The relationship between infiltrating CD4+ lymphocytes, activated eosinophils and the magnitude of the allergen-induced late phase reaction in man. *J Immunol*, 1988; 141:4158-64.
31. Azzawi M, Bradley B, Jeffrey PK. Identification of activated T-lymphocytes and eosinophils in bronchial biopsies in stable atopic asthma. *Am Rev Respir Dis*, 1990; 142:1407-13.
32. Mossman TF, Cherwinski H, Bond HW. Two types of murine helper T-cell clone. Definition according of profile of lymphocyte activities and secreted proteins. *J Immunol*, 1986; 136:23-48.
33. Durham SR, Sun Ying, Varney VA, Jacobson MR, Sudderick MR, Mackay IS et al. Cytokine messenger RNA expression for IL-3, IL-4, IL-5 and granulocyte macrophage-colony-stimulating factor in the nasal mucosa after local allergen provocation relationship to tissue eosinophilic. *J Immunol*, 1992; 148:2390-4.
34. Rak S. Effects of immunotherapy on the inflammation in pollen asthma. *Allergy*, 1993; 48:125-128.
35. Rak S, Hallden G, Sorenson S, Margari V, Scheynius A. The effect of immunotherapy on T-cell subsets in peripheral blood and bronchoalveolar lavage fluid in pollen-allergic patients. *Allergy*, 1993; 48:460-465.

36. **Dominguez MA, Sanz ML, Lobera T, Oehling A.** T helper and T-suppressor subpopulations in pollinosis. Effect of specific immunotherapy. *Allergol Immunopathol*, 1983; 11:415-20.
37. **Tamir R, Castrocane JM, Rocklin RE.** Generation of suppressor cells in atopic patients during immunotherapy that modulate IgE syntheses. *J Allergy Clin Immunol*, 1987; 79:591-8.
38. **Lilja G, Lundin B, Graff-Lonnevig V et al.** Immunotherapy with cat and dog dander extracts. Effects of 2 years of treatment. *J Allergy Clin Immunol*, 1989; 83:37-44.
39. **Bousquet J, Calvarirac P, Guering B, Hewit B, Hejjaoui A, Dhivert H, Michel FB.** Immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. *In vivo* and *in vitro* parameters after a short course of treatment. *J Allergy Clin Immunol*, 1985; 76:734-44.
40. **Bousquet J, Clanzel AM, Hejjaoui A et al.** Non specific bronchial hyperreactivity in asthmatic subjects after immunotherapy with a standardized mite extract. *Am Rev Respir Dis*, 1987; 135:A315.
41. **Machiels JJ, Lebrun PM, Jacquemin MG, Saint-Remy JM.** Significant reduction of non-specific bronchial reactivity in patients with *Dermatophagoides pteronyssinus*-sensitive allergic asthma under therapy with allergen-antibody complexes. *Am Rev Respir Dis*, 1993; 147:1407-12.
42. **Mosbech H, Dreborg S, Frolund I.** Hyposensitization in asthmatic with mPEG modified and unmodified house dust mite extract. *Allergy*, 1989; 44:499-509.
43. **Van Beber HP, Stevens WJ.** Effect of hyposensitization upon the immediate and late asthmatic reaction and upon histamine reactivity in patients allergic to house dust mite (*D. pteronyssinus*). *Eur Respir J*, 1992; 5:318-22.
44. **Murray AB, Ferguson AC, Morrinson B.** Non-allergic bronchial hyperreactivity in asthmatic children decreases with age and increases with mite immunotherapy. *Ann Allergy*, 1985; 2:59-67.
45. **Stewart GE, Lockey RF.** Systemic reactions from allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*, 1992; 90:567-78.
46. **Kay AB, Holgate ST.** BSACI Position Paper on allergen immunotherapy. *Clin and Exp Allergy*, 1993; 23 (suppl 3).
47. **Vervloet D, Krairallah E, Arnaud A, Charpin J.** A prospective national study of the safety of immunotherapy. *Clin Allergy*, 1980; 10:59-64.
48. **Hejjaoui A, Dhivert H, Michel FB, Bousquet J.** Immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. *J Allergy Clin Immunol*, 1990; 85:473-479.
49. **Malling JH, Dreborg S, Weeke B.** Diagnosis and immunotherapy of mould allergy: Clinical efficacy and side effects of immunotherapy with *Cladosporium herbarum*. *Allergy*, 1986; 41:507-19.
50. **Ewan PW, Lavelle BM, Snape C et al.** An analysis of reactions to three house dust mite desensitization regimes. *Allergy*, 1988; 43 (suppl 7).
51. **Quirce S, Rico P, Puyana J, Cuesta J, Alvarez Cuesta E.** Safety of rush immunotherapy with grass pollen: Evaluation of premedication. *Clin Exp Allergy*, 1990; 205:107.
52. **Berchtold E, Maibach R, Müller V.** Reduction of side effects from rush-immunotherapy with honey-bee venom by pretreatment with terfenadine. *Clin Exp Allergy*, 1992; 22:59-65.
53. **Boquete Paris M.** Disnea sibilante en el niño menor de 3 años. In: El enfermo alérgico en atención primaria. F Gozalo, A Nieto, R Pelta, M Boquete (Eds). *EDILESA*, 1992. León (España).
54. **Dennis R, Ownby, Allen D, Adinoff.** The appropriate use of skin testing and allergen immunotherapy in young children. *J Allergy Clin Immunol*, 1994; 4:662-65.