

Alergia às formulas de leite extensamente hidrolisadas — 3 casos clínicos

Extensively hydrolyzed formulas allergy — 3 clinical reports

Graça Sampaio, Ana Margarida Romeira, Cristina Arêde, Sara Prates, Graça Pires,
Mário Morais Almeida, José Rosado Pinto

Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Dona Estefânia, Lisboa

Resumo

A alergia às proteínas do leite de vaca (APLV) é a alergia alimentar mais frequente em idade pediátrica. O tratamento consiste na evicção das proteínas do leite de vaca e seus derivados, sendo habitualmente utilizadas fórmulas lácteas extensamente hidrolisadas (FEH). No entanto, mesmo estas podem conter péptidos com potencial alergénico. Apresentam-se três casos clínicos de alergia às FEH incluindo a abordagem diagnóstica e terapêutica. Três crianças, do sexo masculino, com APLV IgE mediada (testes cutâneos por *prick* para leite e fracções e prova de provocação positiva) diagnosticada nos primeiros meses de vida. Todas as crianças foram tratadas numa fase inicial da doença com uma FEH. Um dos casos manteve sintomas e os restantes mantiveram um período variável de tolerância, de alguns dias até 4 meses, após o que reiniciaram sintomas de alergia. Duas crianças apresentavam testes cutâneos positivos para as FEH. Em 2 casos foi introduzido leite de soja, como leite alternativo, com intolerância. Finalmente, nos 3 casos, iniciou-se uma fórmula láctea de aminoácidos, obtendo-se uma boa evolução clínica. As FEH nem sempre são toleradas em crianças com APLV, justificando a necessidade de outras medidas terapêuticas; nestas situações, o leite de soja não parece constituir uma alternativa adequada. Desde há poucos anos estão disponíveis em Portugal fórmulas de aminoácidos, que se revelam alternativas seguras em caso de alergia às FEH. Não são, no entanto, indicadas como terapêutica de primeira linha na APLV, uma vez que na nossa prática os casos de alergia às FEH são raros e estas fórmulas constituem uma alternativa dietética extremamente dispendiosa.

Palavras-chave: alergia; leite vaca; fórmulas extensamente hidrolisadas; fórmulas aminoácidos; particularidades.

Abstract

Allergy to cow's milk proteins (CMPA) is the most common food allergy in early childhood. The treatment consists in a strict CMP – free diet. Usually, extensively hydrolyzed formulas (EHF) are used. However, even these may contain peptides with an allergenic potential. We report three cases of allergy to EHF and discuss the diagnostic and therapeutic approach. Three children, male gender, with IgE mediated allergy to CMP

(positive skin prick test – SPT – to cow's milk and its protein fractions, and positive food challenge) diagnosed in the first months of life. All were treated with an EHF in an initial phase of the disease. One of the cases maintained the symptoms and the others had a variable period of tolerance (few days to four months), followed by symptom relapse. Two cases had positive SPT to EHF. In two cases, a soy formula was introduced as therapeutic alternative, with intolerance. Finally, the three cases started an elementary aminoacid formula with a good clinical outcome. The EHF are not always tolerated by children with CMP allergy, which demands the use of other therapeutic measures. In these children a soy formula wasn't an adequate alternative. From a few years ago, the aminoacid derived formulas are available and are a safe alternative in case of allergy to EHF. However, they are not the first choice in the treatment of CMP allergy, since in our practice the cases of allergy to EHF are rare and these formulas are very expensive.

Key-words: allergy; cow's milk; extensively hydrolyzed formulas; aminoacid formulas; particularities.

INTRODUÇÃO

A alergia às proteínas do leite de vaca (APLV) é a alergia alimentar mais frequente em idade pediátrica.¹⁻³ O tratamento consiste na evicção completa das proteínas do leite de vaca (PLV) e de seus produtos derivados, dado que mesmo pequenas quantidades podem favorecer a persistência dos sintomas ou aumentar a sensibilização alérgica, mesmo na ausência de sintomas clínicos evidentes.

Após o nascimento, o leite é a única fonte de nutrição e quando o leite materno é insuficiente ou indisponível é necessária uma fórmula láctea de substituição. Existem leites alternativos para crianças com APLV: fórmulas de leite com PLV extensamente hidrolisadas, leite de soja e fórmulas de aminoácidos.

As reacções alérgicas implicam a exposição a grandes moléculas de proteínas (antigénios) que estimulam a produção de anticorpos. Para reduzir a alergenicidade as proteínas podem ser divididas em pequenos péptidos por hidrólise enzimática. Há vários tipos de fórmulas hidrolizadas, de acordo com o grau de hidrólise e a fonte de proteínas. Nas fórmulas extensamente hidrolizadas (FEH) 95 % dos péptidos têm um peso molecular inferior a 1500 Dalton e menos do que 0,5 % dos restantes péptidos tem peso superior a 6000 Dalton. As fórmulas parcialmente hidrolizadas (FPH) têm 2-18 % dos péptidos com peso molecular superior a 6000 Dalton. A fonte de proteínas pode ser a caseína, as seroproteínas ou ambas.^{4,5} As FEH são menos alérgicas do que FPH, as quais não devem ser

usadas no tratamento da APLV por conterem uma considerável proporção de grandes péptidos, capazes de desencadear uma resposta alérgica, não estando portanto indicadas no tratamento de quadros de APLV. Na maioria dos casos as FEH podem ser seguramente introduzidas e têm sido clínica e metabolicamente bem toleradas. No entanto, têm sido descritos casos raros de alergia às FEH.⁶⁻⁹

OBJECTIVO

Seleccionar, de toda a casuística do HDE, os casos clínicos de crianças com clínica de APLV e com alergia às FEH inicialmente usadas no seu tratamento, apresentando os métodos de diagnóstico e a conduta perante este tipo de situações, salientando a sua ocorrência muito excepcional.

MÉTODOS

Das várias centenas de casos clínicos, correspondentes a APLV, observadas desde 1993 no HDE, foram incluídos apenas 3 crianças seguidas na consulta, com história de APLV IgE-mediada e hipersensibilidade às fórmulas lácteas extensamente hidrolizadas. O diagnóstico inicial foi baseado numa história clínica sugestiva; testes cutâneos por *prick* (TC) positivos para o leite total e/ou suas fracções proteicas — caseína (Cas), a-lactoalbumina (α -La) ou β -lactoglobulina (β -Lg); verificação da relação entre os sintomas e a ingestão de PLV (prova de

provação) e da melhoria destes com a evicção de PLV. Nos 3 casos foi usado como leite alternativo uma FEH, tendo ocorrido intolerância a esta fórmula num período variável após a sua introdução.

RESULTADOS

A idade de manifestação de APLV variou entre as 3 semanas (1 em 3) e os 4 meses (2 em 3). Num dos casos existia referência a contacto com PLV na maternidade. Foi feito aleitamento materno exclu-

sivo durante 3 semanas (1 em 3) a 4 meses (2 em 3). Nos 3 casos existiam antecedentes familiares de doenças alérgicas (asma em dois casos e APLV num irmão em um caso). Em duas crianças a APLV manifestou-se logo após o primeiro contacto com as PLV, na outra os sintomas surgiram cerca de uma semana após a introdução das PLV na dieta.

Os 3 casos tiveram sintomas imediatos após a ingestão de PLV: mucocutâneos (urticária, angioedema) em 2 casos, respiratórios (edema da glote) em 1 caso, gastrintestinais (vómitos, diarreia) em 2 casos, má progressão ponderal em 1 caso.

Quadro. Dados clínicos dos 3 casos de APLV com alergia às FEH:

	Caso 1		Caso 2		Caso 3	
Idade manifestação APLV	4 meses		3 semanas		4 meses	
Contacto com PLV na maternidade	Não		Desconhece		Sim	
Aleitamento materno exclusivo	4 meses		3 semanas		4 meses	
Antecedentes familiares doenças alérgicas	APLV (irmão)		Asma (avó)		Asma (pai)	
Clínica	PLV	FEH	PLV	FEH	PLV	FEH
Manifestações cutâneas	Urticária, angioedema	Eritema, eczema da face	Urticária	Urticária	—	—
Manifestações gastrintestinais	—	—	Vómitos, diarreia	Vómitos, diarreia	Vómitos, diarreia	Vómitos, diarreia
Manifestações Respiratórias	Edema da glote	—	—	—	—	—
Outras	—	—	—	—	Má progressão ponderal	Má progressão ponderal
TC <i>prick</i> – FEH	Não realizado		Positivo		Positivo	
Evolução – fórmula aminoácidos	Melhoria		Melhoria		Melhoria	
Tolerância PLV	14 meses		18 meses		Indeterminada	

Todos tinham TC prick positivos para as PLV: leite total (3/3), Cas (2/3), a-La (3/3), b-Lg (2/3). Em todos usou-se como leite alternativo uma FEH; um dos casos manteve os sintomas e nos outros dois, após um período de tolerância de 10 dias e de 4 meses, respectivamente, surgiram sintomas associados à ingestão de FEH sobreponíveis à apresentação clínica inicial. Em dois casos foram realizados TC prick com a FEH, tendo estes sido positivos.

Usou-se como alternativa o leite de soja em dois dos casos, que evoluíram com intolerância: um deles, após um período de tolerância de uma semana, iniciou eritema peribucal e eczema da face; o outro apresentou quadro de vômitos e urticária após um período de tolerância de 4 meses. Uma criança fez transitoriamente “leite de frango” suplementado com sais minerais, com melhoria do quadro clínico.

Por fim todos iniciaram uma fórmula baseada em aminoácidos, com boa tolerância e evolução clínica.

Em dois dos casos foi realizada prova de provocação oral aberta com leite (aos 14 e 18 meses, respectivamente), apesar de manterem TC prick positivos para as PLV. Estas foram negativas e reintroduziram-se as PLV na dieta com boa tolerância. No outro caso, aos 12 meses de idade substituiu-se a fórmula de aminoácidos por um leite de soja, após uma prova de provocação oral aberta com este negativa, planeando-se aos 18 meses a prova de provocação com leite de vaca.

DISCUSSÃO

Os 3 casos descritos de alergia às FEH foram os únicos identificados e confirmados na população de crianças com o diagnóstico de APLV, seguidas na Consulta de Imunoalergologia do HDE, desde há cerca de 10 anos. Embora relativamente raros, têm sido descritos na literatura vários casos de alergia a FEH, a maioria com manifestações de tipo imediato mas também alguns casos com manifestações de início tardio, habitualmente associados a sintomas digestivos crónicos.⁶⁻¹⁷

As FEH foram desenvolvidas há mais de 50 anos de modo a reduzir a alergenicidade das PLV, sendo a melhor alternativa como substituto do leite em crianças com APLV.^{4,18-20} No entanto, mesmo as FEH contêm péptidos com potencial alergénico, pelo que algumas crianças com APLV podem desencadear reacções alérgicas com estas fórmulas. A alergia às FEH deve ser considerada em crianças com APLV que mantêm os sintomas com estas fórmulas. O diagnóstico é baseado no desaparecimento da sintomatologia após introdução de uma fórmula de aminoácidos. A obtenção de um teste cutâneo por *prick* positivo com uma amostra da FEH poderá apoiar o diagnóstico, podendo este ser confirmado por uma prova de provocação oral positiva com a FEH responsabilizada.

O leite de soja tem sido usado como alternativa, mas as suas proteínas são potencialmente alergénicas. Em crianças com APLV a alergia às proteínas da soja tem sido referida com frequências de 17-47 %.^{18,19} De facto, nas duas crianças em que foi introduzido o leite de soja como substituto também se verificou intolerância. O leite de soja não constituirá assim uma alternativa na maioria das crianças com APLV e alergia às FEH. No entanto, na criança que inicialmente não ingeriu leite de soja (caso 3), após prova de provocação efectuada aos 12 meses, foi possível a sua utilização após esta idade, diminuindo muito o custo da sua dieta.

As fórmulas de aminoácidos, actualmente disponíveis em Portugal, não têm péptidos pelo que são incapazes de estimular o sistema imune,²¹ sendo nutricionalmente adequadas e constituindo a opção ideal em caso de alergia a FEH.

Deve ser feito o seguimento periódico destes casos com a realização de provas de provocação oral com leite, para avaliação da tolerância clínica às PLV. Dois dos casos referidos toleraram o leite antes dos 2 anos de idade (aos 14 e 18 meses de idade), tal como a maioria dos casos de APLV, estando descrito que 80-90% toleram antes dos 3 anos de idade.²²⁻²⁴ Desta forma evitam-se dietas de evicção prolongadas, com os consequentes custos económicos dado o preço muito elevado das fór-

mulas de aminoácidos, sem qualquer comparticipação, e permitindo uma mais fácil integração da criança no meio social que a rodeia.

Vários estudos prospectivos têm mostrado o efeito preventivo, em crianças de risco com história familiar de atopia, de uma dieta com aleitamento materno exclusivo (ou se não possível com uma FEH), com evicção de PLV e de alimentos sólidos até aos 6 meses de idade, obtendo-se uma redução da prevalência cumulativa de alergia alimentar, especialmente APLV, até aos 4 anos de idade.^{5,18,25,26} Considerando estes aspectos, salienta-se a importância de em casos como os descritos, com antecedentes familiares de atopia, nomeadamente em parentes de primeiro grau, evitar o contacto precoce com PLV incluindo o primeiro suplemento de leite na maternidade que, caso esteja indicado, deverá ser efectuado com uma fórmula láctea extensamente hidrolisada. Desta forma estaremos a contribuir para a prevenção primária da alergia às proteínas do leite de vaca.

BIBLIOGRAFIA

- Host A, Halken S. Epidemiology and prevention of cow's milk allergy. *Allergy* 1998;53(Suppl.46):111-113.
- Sampson HA. Food allergy. Part 1: Immunopathogenesis and clinical disorders. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:717-728.
- Morais Almeida M, Prates S, Pargana E, Árede C, Godinho N, Tavares C, Martins P, Rosa E, Pires G, Gaspar A, Rosado Pinto J. Alergia Alimentar em crianças numa Consulta de Imunoalergologia. *Rev Port Imunoalergol* 1999;7:167-171.
- Businco L, Dreborg S, Einarsson R, Giampietro PG, Host A, Keller KM, Strobel S, Wahn U, Bjorksten B, Kjellman MN. Hydrolysed cow's milk formulae. Allergenicity and use in treatment and prevention. An ESPACI position paper. *Pediatr Allergy Immunol* 1993;4:101-111.
- Arshad SH. Food allergen avoidance in primary prevention of food allergy. *Allergy* 2001;56(Suppl.67):113-116.
- Kelso JM, Sampson HA. Food protein induced enterocolitis to casein hydrolysate formulas. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92:909-910.
- Saylor JD, Bahna SL. Anaphylaxis to casein hydrolysate formula. *J Pediatr* 1991;118:71-74.
- Businco L, Cantani A., Longhi MA, Giampietro PG. Anaphylactic reactions to a cow's milk whey hydrolysate (Alfa-Ré, Nestlé) in infants with cow's milk allergy. *Ann Allergy* 1989;62:333-335.
- Hill DJ, Cameron DJ, Francis DE, Gonzalez-Andaya AM, Hosking CS. Challenge confirmation of late-onset reactions to extensively hydrolysed formulas in infants with multiple food protein intolerance. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:386-394.
- Iacono G, Carroccio A, Cavataio F, Montalto G. Multiple food allergy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993;16:472-473.
- Businco L, Bruno G, Giampietro PG, Cantani A. Allergenicity and nutritional adequacy of soy protein formulas. *J Pediatr* 1992;121(Suppl.22):21-28.
- Ragno V, Giampietro PG, Bruno G, Businco L. Allergenicity of milk protein hydrolysate formulae in children with cow's milk allergy. *Eur J Pediatr* 1993;152:760-762.
- Bock SA. Probable allergic reaction to casein hydrolysate formula. *J Allergy Clin Immunol* 1989;84:272.
- Schwartz RH, Amonette MS. Cow milk protein hydrolysate infant formulas not always hypoallergenic. *J Pediatr* 1991;119:839-840.
- Sotto D, Tounian P, Baudon JJ, Pauliat S, Challier P, Fontaine JL, Girardet JP. L'allergie aux hydrolysats de protéines du lait de vache. À propos de huit cas. *Arch Pédiatr* 1999;6:1279-1285.
- Vanderhoof JA, Murray ND, Kaufman SS, Mack DR, Antonson DL, Corkins MR, Perry D, Kruger R. Intolerance to protein hydrolysate infant formulas: an underrecognized cause of gastrointestinal symptoms in infants. *J Pediatr* 1997;131:741-744.
- de Boissieu D, Dupont C. Time course of allergy to extensively hydrolysed cow's milk proteins in infants. *J Pediatr* 2000;136:119-120.
- Halken S, Host A. How hypoallergenic are hypoallergenic cow's milk-based formulas? *Allergy* 1997;52:1175-1183.
- American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition. Hypoallergenic infant formulas. *Pediatrics* 1989;83:1068-1069.
- Sampson HA, Bernhisel-Broadbent J, Yang E, Scanlon SM. Safety of casein hydrolysate formula in children with cow milk allergy. *J Pediatr* 1991;118:520-525.
- Niggemann B, Binder C, Klettke U, Wahn U. *In vivo* and *in vitro* studies on the residual allergenicity of partially hydrolysed infant formulae. *Acta Paediatr* 1999;88:394-398.
- Host A, Halken S. A prospective study of cow's milk allergy in Danish infants during the first 3 years of life. Clinical course in relation to clinical and immunological type of hypersensitivity reaction. *Allergy* 1990;45:587-596.
- Host A. Cow's milk protein allergy and intolerance in infancy. Some clinical, epidemiological and immunological aspects. *Pediatr Allergy Immunol* 1994;5(Suppl.5):1-36.
- Árede C, Morais Almeida M, Cabral J, Agro J, Pó I, Nogueira J, Espinosa L, Rosado Pinto J. Alergia às proteínas do leite de vaca – estudo clínico. *Boletim Clínico dos Hospitais Cívicos de Lisboa* 1998;52:27-32.
- Odelram H, Bjorksten B, Kjellman NI, Leander E. Predictors of atopy in newborn babies. *Allergy* 1995;50:585-592.
- Saarinen KM, Juntunen-Backman K, Jarvenpaa AL, Kuitunen P, Lope L, Renlund M, Siivola M, Savilahti E. Supplementary feeding in maternity hospitals and the risk of cow's milk allergy: A prospective study of 6209 infants. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:457-461.