

Alergia às proteínas do leite de vaca e asma brônquica

Cow milk allergy and bronchial asthma

Graça Sampaio¹, Sara Prates², Cristina Arêde³, Mário Morais Almeida⁴,
José Rosado Pinto⁵

¹ *Interna do Complementar de Imunoalergologia do Hospital D. Estefânia*

² *Assistente Hospitalar de Imunoalergologia do Hospital D. Estefânia*

³ *Assistente Hospitalar de Imunoalergologia do Hospital Distrital de Évora*

⁴ *Assistente Hospitalar Graduado de Imunoalergologia do Hospital D. Estefânia*

⁵ *Director do Serviço de Imunoalergologia do Hospital D. Estefânia*

Resumo

A alergia às proteínas do leite de vaca (APLV) é frequentemente a manifestação mais precoce de doença alérgica na infância. Um dos factores que tem sido apontado como possível marcador de uma maior probabilidade de evolução para outras doenças alérgicas é a duração da APLV. Foi objectivo deste estudo, comparar a prevalência de asma brônquica e de sensibilização alérgica entre dois grupos de crianças com APLV de diferente duração. Dentre as crianças referenciadas à nossa consulta por APLV entre 1993 e 1996 foram seleccionados dois grupos de 22, emparelhadas relativamente à idade: Grupo A - APLV com duração > 24 meses; Grupo B - APLV com duração ≤ 24 meses. Entre Novembro de 1998 e Fevereiro de 1999 foi feita reavaliação clínica e realização de testes cutâneos para aeroalergenos e alergenicos alimentares. As crianças incluídas apresentavam idades compreendidas entre 3 e 7 anos com uma média etária de cerca de 5 anos. O ratio M/F foi de 2,6/1. A duração média da APLV foi de 3,3 anos no grupo A e de 1 ano no grupo B. A apresentação clínica inicial de APLV foi semelhante nos dois grupos. Os testes cutâneos para leite e fracções proteicas foram positivos com frequência significativamente superior no grupo A e foi também mais frequente neste grupo a sensibilização simultânea às três fracções proteicas. A prevalência de asma brônquica foi significativamente mais elevada no grupo A (54% vs 23%,

$p < 0,03$), não tendo sido encontrada diferença entre os dois grupos relativamente a rinite alérgica ou dermatite atópica. Foi também semelhante a prevalência de sensibilização actual a aeroalergenos e a outros alergenios alimentares. Tendo sido comparados estes dados com os da população geral pediátrica, verificou-se que a prevalência de asma no grupo A era significativamente superior, não se tendo encontrado diferenças relativamente à rinite alérgica ou à dermatite atópica. Em conclusão, a APLV com duração superior a 2 anos relaciona-se com um risco particularmente elevado de evolução para asma brônquica, podendo ser um factor de risco para asma independente da sensibilização a aeroalergenos.

Palavras-chave: alergia leite vaca; asma brônquica; crianças; factores risco

Abstract

Cow's milk allergy (CMA) is frequently the first manifestation of allergy in childhood. The duration of CMA is one of the factors that has been pointed out as a marker of a higher probability for evolution towards other allergic diseases.

The purpose of this study was to compare the prevalence of asthma and allergenic sensitization between two groups of children with CMA of different duration. We selected two groups of 22 children each, matched by age, from the ones referred to our outpatient clinic due to CMA between 1993 and 1996. Group A – CMA lasting more than 24 months; Group B – CMA lasting 24 months or less. These children were submitted to a clinical re-evaluation and skin prick testing to common inhaled and food allergens, between November 1998 and February 1999.

The mean age of the children included was 5 years, varying between 3 and 7 years. The M/F ratio was 2,6/1. The mean duration of the CMA was 3,3 years in group A and 1 year in group B. The initial clinical presentation was similar in both groups. Skin prick tests to milk and its protein fractions were positive with a significantly higher frequency in group A, and the presence of simultaneous sensitization to the three milk protein fractions was also higher in this group.

The prevalence of asthma was significantly higher in group A (54% vs. 23 %, $p < 0,03$); there was no difference between the two groups concerning allergic rhinitis or atopic dermatitis. The prevalence of sensitization to common inhaled and food allergens was similar in both groups. Comparing these data with those from the general pediatric population, we verified that the prevalence of asthma in group A was significantly higher, and there were no differences regarding allergic rhinitis or atopic dermatitis.

In conclusion, CMA lasting longer than 2 years is associated with a higher risk of evolution to asthma, and it might also be a risk factor for asthma regardless allergenic sensitization.

Key- words: cow's milk allergy, asthma, children, risk factors

INTRODUÇÃO

O desenvolvimento e expressão fenotípica da doença atópica depende de uma interacção entre factores genéticos, exposição a alergenios e factores adjuvantes inespecíficos (ex. fumo do tabaco, poluição aérea, infecções virais). A expressão de

doenças alérgicas pode variar com a idade. As reacções adversas a alimentos, principalmente às proteínas do leite de vaca (PLV), são mais comuns no primeiro ano de vida sendo habitualmente a manifestação mais precoce de alergia. A asma brônquica e a rinoconjuntivite alérgica surgem normalmente mais tarde.¹ A IgE específica para o leite e para o

ovo é detectada mais frequentemente durante os primeiros 2 anos de vida, enquanto que a IgE específica para aeroalergenos predomina mais tarde na infância.² Vários estudos prospectivos têm tentado identificar factores de risco preditivos do desenvolvimento de doenças alérgicas, nomeadamente de alergia respiratória: história familiar de atopia, história pessoal de alergia alimentar ou de dermatite atópica, exposição a alergenicos, fumo de tabaco, poluentes aéreos, infecções respiratórias virais, entre outros.³⁻⁵ Alguns estudos têm demonstrado que a sensibilização a alergenicos alimentares (ovo, leite) na infância é um factor de risco para o desenvolvimento posterior de sensibilização a aeroalergenos e de sintomas respiratórios alérgicos.⁶⁻⁹

A história de alergia alimentar, particularmente de alergia às proteínas do leite de vaca (APLV), tem sido considerada como factor de risco para o desenvolvimento de doença respiratória alérgica.¹⁰⁻¹² Um dos factores que tem sido apontado como possível marcador de uma maior probabilidade de evolução para outras doenças alérgicas é a duração da APLV.

Este estudo teve por objectivo caracterizar clinicamente dois grupos de crianças com APLV de diferentes durações (≤ 24 meses *vs* > 24 meses) e comparar entre eles o desenvolvimento de sensibilização e de alergia a outros alimentos, assim como de sensibilização a aeroalergenos, alergia respiratória (asma, rinite) e de dermatite atópica.

MATERIAL E MÉTODOS

De entre as crianças com o diagnóstico de APLV, referenciadas e seguidas na Consulta de Imunoalergologia do Hospital de Dona Estefânia entre 1993 e 1996, foram seleccionadas duas amostras de 22 crianças, emparelhadas por idade, agrupadas de acordo com a duração da APLV: Grupo A – APLV > 24 meses (n=22), Grupo B – APLV ≤ 24 meses (n=22). O diagnóstico inicial de APLV foi baseado numa história clínica sugestiva, apoiado por exames com-

plementares de diagnóstico (testes cutâneos por *prick* (TC *prick*) e/ou IgE específica sérica para PLV) e confirmado por prova de provocação oral aberta com leite realizada em Hospital-de-Dia. Durante o seguimento, todas as crianças foram submetidas a prova de provocação oral aberta para avaliar o estado de tolerância após um período variável de evicção de PLV, de acordo com cada caso clínico. A prova aberta foi considerada adequada dado que, para além do grupo etário particular, todos tinham uma história de manifestações clínicas imediatas e objectivas. Uma prova negativa era seguida pela introdução de leite de vaca na dieta e por reavaliação dentro de 1 a 2 semanas para verificar o eventual desenvolvimento de sintomas tardios. Entre Novembro de 1998 e Fevereiro de 1999 foi feita uma reavaliação clínica das crianças incluídas e realização de TC *prick* para o leite total e fracções proteicas – caseína (Cas), α -lactoalbumina, β -lactoglobulina, outros alérgenos alimentares (ovo, trigo, peixe e soja) e aeroalérgenos comuns. Foram usados extractos comerciais (Stallergénes, França), uma solução de histamina a 10mg/ml como controlo positivo e uma solução glicerosalina como controlo negativo. A leitura foi realizada após 15 minutos e foi considerado como resultado positivo um diâmetro médio de pápula igual ou superior a 3 mm.

Para o tratamento estatístico foi utilizado o teste de Qui-quadrado.

RESULTADOS

As crianças estudadas apresentavam idades compreendidas entre os 3 e os 5 anos com uma média etária de 5 anos para o grupo A e de 4,7 anos para o grupo B. A relação sexo masculino/feminino foi de 2,6/1 em ambos os grupos. O grupo A apresentava uma duração da APLV de 3,3 anos (de 2 a 5.5 anos) e o grupo B de 1 ano (de 1 mês a 2 anos). No grupo A, 6 crianças mantinham ainda doença activa.

Não foram encontradas diferenças estatística-

Tabela 1 – Apresentação clínica no momento do diagnóstico			
Manifestações clínicas iniciais	Grupo A	Grupo B	p
Mucocutâneas	82%	77%	NS
Gastrintestinais	41%	45%	NS
Respiratórias	4.5%	9%	NS

Tabela 2 – Testes cutâneos por <i>prick</i>: avaliação inicial e actual			
TC <i>prick</i> PLV	Grupo A	Grupo B	p
positivos (inicial)	95%	64%	0.02
3 fracções (inicial)	77%	27%	0.0009
positivos (actual)	54%	9%	0.003

mente significativas entre os dois grupos no que diz respeito às manifestações clínicas iniciais de APLV. A apresentação mucocutânea, traduzida por urticária e angioedema, foi a mais frequente, seguida dos sintomas gastrintestinais e mais raramente os respiratórios (*vide* Tabela 1). Salienta-se que os sintomas respiratórios nunca surgiram isolada-

mente, mas sempre associados a manifestações de tipo imediato, de outros órgãos e sistemas.

Já no que diz respeito aos testes cutâneos para o leite e suas fracções proteicas encontrámos diferenças significativas entre os dois grupos (*vide* Tabela 2). Estes foram positivos com maior frequência no grupo A, na avaliação diagnóstica inicial e tam-

)

Tabela 3 – Outras doenças alérgicas e sensibilizações associadas (testes cutâneos +)			
Reavaliação actual	Grupo A	Grupo B	p
Asma brônquica	54 %	23 %	< 0.03
Rinite alérgica	27 %	18 %	NS
Dermatite atópica	14 %	14 %	
TC + aeroalergenos	41 %	36 %	NS
TC + outros alimentos	18 %	9 %	NS

bém na reavaliação actual. Adicionalmente, as crianças deste grupo apresentavam sensibilização simultânea às três fracções proteicas com frequência significativamente superior.

Quanto à ocorrência activa de outras doenças alérgicas (“sintomas no último ano”), verificou-se que a prevalência de asma brônquica foi significativamente superior no grupo A (54 % vs 23 %, $p=0,03$; *Odds ratio* = 2.2). Não foi encontrada diferença significativa relativamente à prevalência de rinite alérgica ou de dermatite atópica. Foi também semelhante nos dois grupos a prevalência de sensibilização actual a aeroalergenos e a outros alérgenos alimentares (*vide* Tabela 3).

Na fase I do ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) correspondente ao grupo etário dos 6-7 anos de idade, Portugal colaborou com 3 Centros, incluindo 2115 crianças da região de Lisboa. Neste grupo as prevalências encontradas (“sintomas no último ano”) foram respectivamente: asma – 13 %, rinite alérgica – 23 %, dermatite atópica – 16 %.¹³⁻¹⁵ Comparando estes dados com os obtidos nos dois grupos de estudo (*vide* Tabela 3), verificamos que em ambos a prevalência de asma é superior relativamente à amostra referida da população geral, mas apenas tem significado estatístico ($p=0.0001$) naquele com APLV de duração superior a 24 meses.

DISCUSSÃO

Neste estudo, as crianças com APLV de maior duração apresentaram evidência sugestiva de um maior grau de sensibilização às PLV (maior frequência de TC *prick* positivos e de sensibilização simultânea às três fracções proteicas testadas) e uma prevalência significativamente superior de asma brônquica.

A APLV é habitualmente uma situação transitória, sendo que cerca de 80% das crianças al-

cançam a tolerância clínica antes dos 3 anos de idade; no entanto alguns casos têm uma evolução mais prolongada.^{11,16} Alguns estudos têm sugerido que crianças com APLV persistente têm uma desregulação mais grave da síntese de IgE para as PLV do que aquelas em que a doença regride, sendo a resposta IgE significativamente superior desde a altura do diagnóstico.^{10,17} No nosso estudo as crianças com APLV de duração superior a 24 meses apresentavam uma maior resposta IgE, dado que os TC *prick* positivos para as PLV e a sensibilização simultânea às três fracções proteicas ocorreram com frequência significativamente superior, relativamente ao grupo com APLV de duração inferior a 24 meses, facto que está de acordo com os estudos anteriormente citados.

Segundo Host *et al*, a APLV tem um risco elevado de associação a outras doenças alérgicas tal como alergia a outros alimentos (em cerca de 50% dos casos) e alergia a aeroalergenos (até 50-80% dos casos antes da puberdade).¹⁰⁻¹² No nosso estudo também se encontraram, em ambos os grupos, prevalências importantes de outras doenças alérgicas e de sensibilização a outros alérgenos (alimentares e aeroalérgenos). No entanto, apenas a prevalência de asma brônquica foi significativamente superior no grupo com APLV de duração superior a 24 meses relativamente ao grupo de menor duração ($p=0.03$). A ausência de diferenças com significado estatístico relativamente às outras patologias poderá ser real ou ser atribuível à reduzida dimensão das amostras.

A comparação com as prevalências de doença activa encontradas na fase I do estudo ISAAC (1995), permitiu evidenciar que o diagnóstico de asma foi mais frequente do que o esperado em ambos os grupos etários embora com significado estatístico apenas no grupo de APLV mais prolongada; a dimensão da amostra poderá explicar esta ocorrência. No entanto é de realçar a inexistência de diferenças e/ou de tendências na prevalência de outras doenças alérgicas.

Podemos concluir, baseados nos resultados encontrados, que um maior grau de sensibilização alergénica ao leite, traduzido por reactividade cutânea às três fracções proteicas, poderá fazer prever uma APLV de remissão mais tardia. A APLV com duração superior a 24 meses relaciona-se com um risco particularmente elevado de evolução para asma brônquica, podendo ser um factor de risco para asma independente da sensibilização a aeroalérgenos. Será necessário ampliar a amostra deste estudo para poder afirmar com maior segurança a existência ou não de diferenças entre os grupos, bem como em relação à população geral, no que diz respeito a outras doenças alérgicas. A APLV, de maior ou menor duração, entidade cada vez mais frequente na nossa prática clínica, associa-se a uma prevalência importante de asma e a uma elevada taxa de sensibilização a outros alérgenos.

BIBLIOGRAFIA

- Halken S, Host A. The lessons of noninterventional and interventional prospective studies on the development of atopic disease during childhood. *Allergy* 2000;55:793-802.
- Trindade JC. The importance of diagnosis of allergy in early wheezing. *Pediatr Allergy Immunol* 1998;9(Suppl.11):23-29.
- Csonka P, Kaila M, Laippala P, Kuusela AL, Ashom P. Wheezing in early life and asthma at school age: predictors of symptom persistence. *Pediatr Allergy Immunol* 2000;11:225-229.
- Gustafsson D, Sjoberg O, Foucard T. Development of allergies and asthma in infants and young children with atopic dermatitis – a prospective follow-up to 7 years of age. *Allergy* 2000;55:240-245.
- Wahn U. What drives the allergic march? *Allergy* 2000;55:591-599.
- Rhodes HL, Sporik R, Thomas P, Holgate ST, Cogswell JJ. Early life risk factors for adult asthma: a birth cohort study of subjects at risk. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:720-725.
- Sigurs N, Hattevig G, Kjellman B, Kjellman NI, Nilsson L, Bjorksten B. Appearance of atopic disease in relation to serum IgE antibodies in children followed up from birth for 4 to 15 years. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94:757-763.
- Nickel R, Kulig M, Forster J, Bergmann R, Bauer CP, Lau S, Guggenmoos-Holzmann I, Wahn U. Sensitization to hen's egg at the age of twelve months is predictive for allergic sensitization to common indoor and outdoor allergens at the age of three years. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:613-617.
- Kulig M, Bergmann R, Tacke U, Wahn U, Guggenmoos-Holzmann I. Long-lasting sensitization to food during the first two years precedes allergic airway disease. The MAS Study Group, Germany. *Pediatr Allergy Immunol* 1998;9:61-67.
- Hill DJ, Bannister DG, Hosking CS, Kemp AS. Cow milk allergy within the spectrum of atopic disorders. *Clin Exp Allergy* 1994;24:1137-1143.
- 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.
- Host A, Halken S. A prospective study of cow 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.
- The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet* 1998;351:1225-1232.
- The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variations in prevalence of asthma symptoms: ISAAC. *Eur Respir J* 1998;12:315-335.
- Strachan DP, Sibbald B, Weiland SK, Ait-Khaled N, Anabwani G, Anderson HR, Asher MI, Beasley R, Bjorkstén B, Burr ML, Clayton T, Crane J, Ellwood P, Keil U, Lai CKW, Mallol J, Martinez FD, Mitchell EA, Montefort S, Pearce N, Robertson CF, Shah JR, Stewart AW, von Mutius E, Williams HC. Worldwide variations in prevalence of symptoms of allergic rhinoconjunctivitis in children: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Pediatr Allergy Immunol* 1997;8:161-176.
- Arêde 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.
- Hill DJ, Firer MA, Ball G, Hosking CS. Natural history of cow's milk allergy in children: immunological outcome over 2 years. *Clin Exp Allergy* 1993;23:124-131.