

# Eficácia e tolerância de Imunoterapia sublingual com Pru p 3 em doentes com alergia grave ao pêsego – evolução clínica e imunológica ao longo de 12 meses

*Efficacy and tolerance of sublingual immunotherapy with Pru p 3 in patients with peach severe allergy – clinical and immunological follow-up during 12 months*

Data de receção / Received in: 17/10/2014

Data de aceitação / Accepted for publication in: 12/02/2015

Rev Port Imunoalergologia 2015; 23 (1): 11-19

Ana Célia Costa<sup>1</sup>, Alcinda Melo<sup>2</sup>, Fátima Duarte<sup>1</sup>, Manuel Pereira-Barbosa<sup>1</sup>, M. Conceição Pereira Santos<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Santa Maria, CHLN, Lisboa

<sup>2</sup> Unidade de Imunologia Clínica, Instituto de Medicina Molecular, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa.

Prémio SPAIC-MSD 2013 – Comunicação Oral (2.º prémio)

## RESUMO

**Introdução:** A alergia ao pêsego é prevalente, persistente e potencialmente grave, sendo as proteínas de transferência lipídica (LTPs) – Pru p 3 e as profilinas – Pru p 4, os principais alérgenos envolvidos. A presença oculta de Pru p 3 em produtos alimentares pode desencadear reacções acidentais graves, incluindo anafilaxia e os doentes podem reagir a outros alimentos que contêm LTPs (síndrome LTP). Este tipo de alergia pode ser considerado um alvo importante para imunoterapia (IT) a alérgenos. **Objectivo:** Demonstrar a eficácia e segurança da IT sublingual (SLIT) com Pru p 3 (SLIT-Pru p 3) em doentes com reacções sistémicas (RS) associadas à ingestão de pêsego, através da avaliação de parâmetros clínicos e imunológicos, ao longo de 12 meses. **Material e métodos:** Oito doentes (7F, 1M; média de idades-25,6; 19-41 anos) com história de alergia ao pêsego, confirmada por Prova de Provocação Oral (excepto se anafilaxia e evidência de sensibilização) submetidos a SLIT-Pru p 3 (Alk-Abelló) durante 1 ano. Todos os doentes tiveram RS (75% anafilaxia)

associadas à ingestão de pêsego (62,5% referiam sintomas com outros alimentos com LTP). Realizaram testes cutâneos por picada (TCP) com bateria de aeroalergénios, extrato de pêsego pele e polpa, outros alimentos de acordo com os sintomas, Pru p 3 e Pho d 2 (para excluir sensibilização a profilina). A SLIT-Pru p 3 tem uma fase de indução (4 dias em Hospital de Dia de Imunoalergologia), seguida da fase de manutenção em ambulatório (3anos). Foram realizados TCP e quantificadas IgE e IgG4 específicas (slgE e slgG4) para pêsego e Pru p 3 antes (T0), 1 (T1), 6 (T6) e 12 meses (T12) após início de SLIT. Realizou-se Teste de Activação de Basófilos (TAB), com extracto de Pru p 3 em 3 concentrações (0,05, 0,5 e 5ug/mL). **Resultados:** Diminuição significativa do diâmetro médio da pápula, de T0-T12, no TCP com pêsego pele e polpa ( $p=0,0039$ ) e Pru p 3 ( $p=0,0078$ ). Quantificação de slgE para pêsego e Pru p 3: diminuição significativa de T0-T12 ( $p=0,0122$  e  $p<0,001$  respectivamente); slgG4: aumento significativo de T0-T12 ( $p<0,001$ ) para os mesmos alergénios; TAB: diminuição significativa entre os diferentes tempos e nas 3 concentrações. Durante os 12 meses de SLIT, verificaram-se apenas reacções locais (prurido) durante a fase de indução em 50% dos doentes, de resolução espontânea. **Conclusões:** Nesta avaliação inicial, a SLIT-Pru p 3 parece ser uma opção terapêutica promissora e segura para os doentes com alergia grave ao pêsego.

**Palavras-chave:** alergia ao pêsego, imunoterapia sublingual, Pru p 3, síndrome de LTP

## ABSTRACT

**Background:** Peach allergy is prevalent, persistent and potentially severe, involving LTPs (Pru p 3) and profilins (Pru p 4) as main allergens. The hidden presence of LTPs in foodstuffs can trigger severe reactions, including anaphylaxis, being considered an important target for immunotherapy (IT). **Aims:** Evaluation of clinical and immunological parameters, during 12 months, to demonstrate the efficacy and safety of SLIT with Pru p 3 (SLIT-Pru p 3) in patients with systemic reactions (SR) associated with peach ingestion. **Material and Methods:** 8 patients (7F,1M; mean age-25.6; 19-41 years) with a history of peach allergy, confirmed by Oral Food Challenge (unless evidence of anaphylaxis and peach sensitization) undergoing SLIT-Pru p 3 during 1 year, were evaluated. 100% of patients had SR (75% anaphylaxis) associated with peach ingestion (62.5% reported symptoms with other foods containing LTPs). All patients underwent skin prick tests (SPT) to aeroallergens, to peach extract (peel and pulp), to other foods according to symptoms, and to Pru p 3 and Pho d 2 (to excluded profilin sensitization). SLIT-Pru p 3 had an induction phase (4 days in Immunoallergology Department), followed by outpatient maintenance phase (3 years). In all patients were performed SPT and quantified specific IgE and IgG4 (slgE, slgG4) to peach and Pru p 3 before (T0), 1 (T1), 6 (T6) and 12 months (T12) after SLIT initiation. Basophil Activation Test (BAT) was performed with Pru p 3 extract in three concentrations 0.05, 0.5, 5ug/ml at the same time points. **Results:** There was a significant decrease of the mean wheal diameter of SPT in T0-T12, with peel and pulp peach ( $p=0.0039$ ) and Pru p 3 ( $p=0.0078$ ). Quantification of slgE to peach and Pru p 3: significant decrease of T0-T12 ( $p=0.0122$  and  $p<0.001$ , respectively); slgG4: significant increase of T0-T12 ( $p<0.001$ ) for the same allergens; BAT: significant decrease between all time points and concentrations. Local reactions (itching) occurred only during the induction phase in 50% of patients with spontaneous resolution. No other reactions occurred along 12 months. **Conclusions:** These data suggest that SLIT with Pru p 3 seems to be a promising and safe therapy for patients with severe peach allergy.

**Keywords:** peach allergy, sublingual immunotherapy, Pru p 3, LTP syndrome,

## INTRODUÇÃO

**A**lergia a alimentos de origem vegetal é o tipo de alergia alimentar mais comum em adolescentes e adultos<sup>1,2</sup>. Na região do Mediterrâneo, os frutos frescos (*rosáceas* e kiwi) e os frutos secos (avelã) são os alimentos mais frequentemente envolvidos em reações alérgicas alimentares, sendo a sua gravidade variável, mas potencialmente fatal<sup>1,2</sup>. A alergia a estes frutos é causada sobretudo por sensibilização a panalergénios como as proteínas transportadoras de lipídios (LTPs) ou as profilinas, podendo os doentes apresentar monossensibilização ou co-sensibilização a estes alergénios<sup>2-5</sup>. As LTPs são panalergénios, ubíquias em diversas espécies vegetais, clinicamente relevantes na alergia a frutos e vegetais, tendo também sido descritas em pólenes<sup>2-4</sup>. As LTPs partilham características estruturais, o que aumenta significativamente a probabilidade de reatividade cruzada clinicamente relevante. Por outro lado, as suas características bioquímicas diminuem a possível degradação térmica ou digestiva, aumentando assim a probabilidade de absorção sistémica e reacções alérgicas graves<sup>2-5</sup>.

Deste modo, a alergia alimentar múltipla a frutos e/ou vegetais pode ser causada por sensibilização a um mesmo panalergénio como a LTP, sendo designada por síndrome de LTP<sup>2</sup>. Dos frutos da família das *rosáceas*, o pêssego é responsável pela maioria das reacções alérgicas, sendo a causa mais comum de alergia alimentar a frutos em Portugal, Espanha e Itália, principalmente devido à sensibilização primária a LTP do pêssego (*Pru p 3*)<sup>3-5</sup>.

A alergia ao pêssego é uma alergia alimentar predominante, persistente ao longo da vida e potencialmente grave, em que a evicção nem sempre é fácil, uma vez que a LTP (*Pru p 3*) está presente numa grande variedade de alimentos processados, podendo levar à ocorrência de reacções acidentais graves. A maioria destes doentes, para além do pêssego, são também alérgicos a outros frutos frescos, secos e/ou vegetais. Dada a sua gravidade, persistência e dificuldade na manutenção da dieta de exclusão, com impacto económico, familiar e social, este tipo de alergia tem sido considerada um alvo importante para imunoterapia (IT) a alergénios<sup>6-8</sup>.

Os autores pretendem demonstrar a eficácia e segurança da imunoterapia sublingual (SLIT) com pêssego (*Pru p 3*) em doentes com reacções sistémicas associadas à ingestão de pêssego, através da avaliação de parâmetros clínicos e imunológicos ao longo de 12 meses.

## MATERIAL E MÉTODOS

### População

Foram incluídos 8 doentes (7 do sexo feminino e 1 do sexo masculino, com uma média de idades de 25,6 anos; idades compreendidas entre 19 e 41 anos) com história de dois ou mais episódios sugestivos e reprodutíveis de reacções adversas imediatas após a ingestão de pêssego.

### Avaliação clínica e laboratorial

A avaliação clínica incluiu um questionário padronizado (idade, sexo, tipo de reacção com pêssego; alergia a outros alimentos ou látex; antecedentes pessoais e familiares) e uma história clínica completa para caracterização das reacções relatadas, induzidas por pêssego (síndrome de alergia oral, urticária generalizada e/ou angioedema, queixas respiratórias e gastrointestinais e anafilaxia).

Todos os doentes foram submetidos a testes cutâneos por picada (TCP) com extrato comercial (Bial-Aristegui<sup>®</sup>, Bilbao, Espanha) de polpa e pele de pêssego, polpa e pele de maçã, pera, ameixa, cereja, alperce, damasco, morango, amêndoa, kiwi, banana, abacate, manga, laranja, amendoim, avelã, nozes, castanha, pinhão, aipo, melão, ervilha, cenoura, ananás, tomate, soja, látex, ácaros do pó doméstico (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, *Euroglyphus maynei*, *Blomia tropicalis*), ácaros de armazenamento (*Lepidoglyphus destructor*), *Alternaria alternata*, *Aspergillus fumigatus* e mistura de pólenes de gramíneas, *Phleum pratense*, *Parietaria judaica*, *Artemisia vulgaris*, *Olea europea*, *Plantago lanceolata*, *Betula verrucosa*, *Platanus acerifolia* e *Chenopodium album*, LTP de pêssego (*Pru p 3*) e profilina de palmeira (*Pho d 2*). Foram, também, realizados TCP com

extrato (Alk-Abelló, Madrid, Espanha) de pêsego (pele e polpa) e de vacina SLIT-*Pru p 3* na concentração de 50 µg/ml antes do início (T0) e ao fim de 1 mês (T1), 6 meses (T6) e 12 meses (T12) de vacina.

Todos os 8 doentes foram submetidos a prova de provocação oral em dupla-ocultação, contra-placebo (PPODOCP) com polpa de pêsego, antes do início do estudo (T0), excepto se história de anafilaxia, e após 12 meses de SLIT-*Pru p 3* (T12), no Hospital de Dia de Imunoalergologia, fora da estação polínica e de acordo com as recomendações da EAACI<sup>9</sup>.

Foi colhida uma amostra de sangue periférico a todos os doentes, em T0, T1, T6 e T12, para doseamento sérico de anticorpos IgE e IgG4 específicos para pêsego e *Pru p 3* e teste de ativação dos basófilos (TAB).

Na avaliação inicial destes doentes foram determinadas as concentrações séricas dos anticorpos específicos IgE para pêsego, *rPru p1*, *rPru p3*, *rPru p4*, e níveis séricos de IgE e IgG4 específicos para pêsego e *Pru p 3* em T0, T1, T6 e T12 por ImmunoCAP 100™ (Thermofisher, Uppsala, Suécia) de acordo com as instruções do fabricante. O teste foi considerado positivo para valores superiores a 0,10 kUA/L

Em todos os doentes realizou-se teste de ativação de basófilos com avaliação da expressão de CD63, quantificada por citometria de fluxo – Flow2 CAST® (Bühlmann, Suíça), de acordo com as instruções do fabricante. 50µl de sangue total heparinizado foi incubado com IL-3 e extrato estandardizado de alérgénio – *Pru p 3* do pêsego em 3 concentrações: 0,05, 0,5 e 5µg/ml, em T0, T1, T6 e T12. A aquisição foi realizada num citómetro FACSCalibur (BD -Biosciences, São José, EUA), nas duas horas após finalização do procedimento técnico, sendo os resultados considerados positivos com uma percentagem de activação superior a 5% e índice de estimulação igual ou superior a dois.

### Protocolo da Imunoterapia (SLIT – *Pru p 3*)

A vacina foi administrada por via sublingual (via sublingual 2 minutos – cospir) e inclui 4 concentrações 0,05, 0,5, 5 e 50 µg/ml de *Pru p 3* (Bioportugal®, ALK-Abelló,

S.A Madrid, Espanha). A reconstituição do extracto da SLIT com *Pru p 3* foi realizada em concentrações sucessivas a partir de uma concentração inicial de 50µg/ml, de acordo com as instruções do fabricante.

O protocolo de dessensibilização da imunoterapia sublingual com extrato de pêsego (*Pru p 3*) é constituído por:

- Fase de indução ou fase rápida, durante 4 dias, em Hospital de Dia de Imunoalergologia, com doses crescentes (Tabela 1);
- Fase manutenção, a partir do 5.º dia durante 3 anos, em ambulatório, 5 gotas/dia do frasco 4 (10 µg/dia, 7x/semana).

**Tabela 1.** Descrição da fase de indução do protocolo de dessensibilização com SLIT – *Pru p 3*

Dia	Frasco	Gotas
<b>1.ª Dia</b> (Administração com 15 m de intervalo)	<b>Frasco 1</b> (0,05 µg/ml Etiqueta cinzenta: 1/1000)	1 10
	<b>Frasco 2</b> (0,5 µg/ml Etiqueta verde: 1/100)	1 10
<b>2.ª Dia</b> (Administração com 15 m de intervalo)	<b>Frasco 3</b> (5 µg/ml Etiqueta amarela: 1/10)	1 10
<b>3.ª Dia</b> (Administração com 15 m de intervalo)	<b>Frasco 4</b> Não diluído (50 µg/ml Etiqueta vermelha)	1
		2
		5 10
<b>4.ª Dia</b> (Dose única)	<b>Frasco 5</b> Não diluído (50 µg/ml Etiqueta vermelha)	20

Foram entregues aos doentes diários clínicos, para registo de qualquer evento adverso. Durante a fase de manutenção, os doentes foram observados mensalmente no Serviço de Imunoalergologia, onde devolviam os diários clínicos e os frascos vazios da SLIT, para monitorização da segurança e adesão à imunoterapia.

### Análise estatística

Foi utilizado o *software* GraphPad Prism versão 5.00 (Graphpad Software Inc., SanDiego, EUA). Na comparação entre dois grupos foi usado o teste *t* de Student e considerados como significativos valores de  $p < 0,05$ .

O estudo foi realizado com a aprovação da Comissão de Ética hospitalar e o consentimento informado dos doentes.

## RESULTADOS

### População de estudo

Aquando da análise descrita, oito doentes, tinham completado pelo menos 12 meses de imunoterapia com SLIT-Pru p 3. Seis (62,5%) doentes apresentavam sintomas com outros alimentos relacionados com síndrome de LTP, nomeadamente frutos secos, sementes e kiwi. Ausência de história de alergia a alimentos de outros grupos.

TCP para extrato de pêssego pele e polpa e de Pru p 3 (Figura 1)

Na população estudada, o diâmetro médio da pápula no TCP diminuiu significativamente ( $p = 0,0039$ ) de uma média de  $8 \pm 2$  mm (VM $\pm$ DP) com pele e  $5 \pm 1$  mm com polpa de pêssego em T0, para  $4 \pm 2$  mm e  $0,6 \pm 1$  mm, res-

petivamente ao fim de 12 meses de SLIT-Pru p 3. Nos TCP com Pru p 3 observou-se, igualmente, uma diminuição significativa ( $p = 0,0078$ ) do diâmetro médio das pápulas duma média de  $11 \pm 5$  mm em T0 para  $7 \pm 2$  mm em T12.

*Quantificação de IgE e IgG4 específica para extrato de pêssego e Pru p 3 (Figura 2 e Figura 3)*

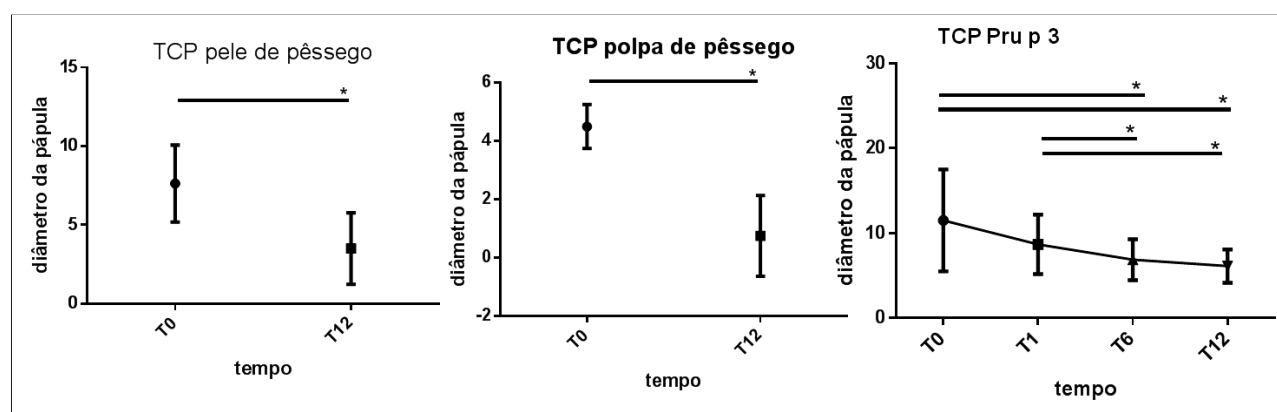
Na população estudada, ao fim de 12 meses de SLIT-Pru p 3, verificou-se uma diminuição significativa de IgE específica para pêssego ( $p = 0,0122$ ) e Pru p 3 ( $p < 0,001$ ), e um aumento significativo de IgG4 específica para pêssego ( $p < 0,001$ ) e Pru p 3 ( $p < 0,001$ ) quando comparadas com o valor basal.

*Teste de activação dos basófilos (Figura 4)*

Ao longo dos 12 meses de imunoterapia com SLIT-Pru p 3, observou-se uma diminuição significativa da expressão de CD63 em basófilos activados, nas 3 concentrações de Pru p 3 (0,05, 0,5 e 5  $\mu$ g/ml) e entre os diferentes tempos. Esta diminuição foi significativa desde o primeiro mês de imunoterapia, com maior impacto na concentração de 5  $\mu$ g/ml de Pru p 3 ( $p < 0,001$ ).

### Segurança

Durante os 12 meses de SLIT-Pru p 3, todos os doentes mostraram uma boa adesão à terapêutica, cumprindo in-



**Figura 1.** Comparação da reatividade cutânea com extratos de pêssego (pele e polpa) e Pru p 3 antes (T0) e ao fim de 12 meses (T12) de SLIT – Pru p 3

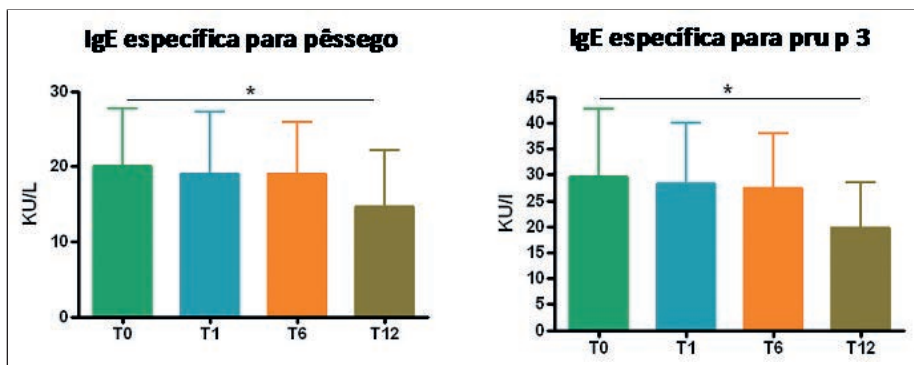


Figura 2. Comparação do valor de IgE específica (KU/L) para pêsego e Pru p 3 antes (T0), ao fim de 1 (T1), 6 (T6) e 12 (T12) meses de SLIT – Pru p 3

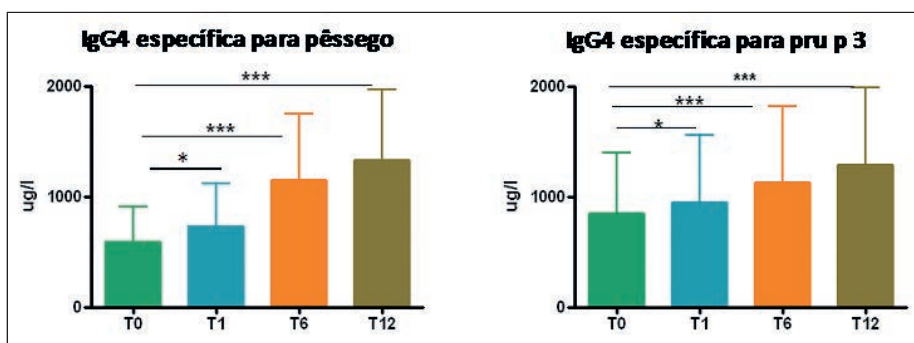


Figura 3. Evolução do doseamento de IgG4 específica (KU/L) para pêsego e Pru p 3 antes (T0), ao fim de 1 (T1), 6 (T6) e 12 (T12) meses de SLIT – Pru p 3

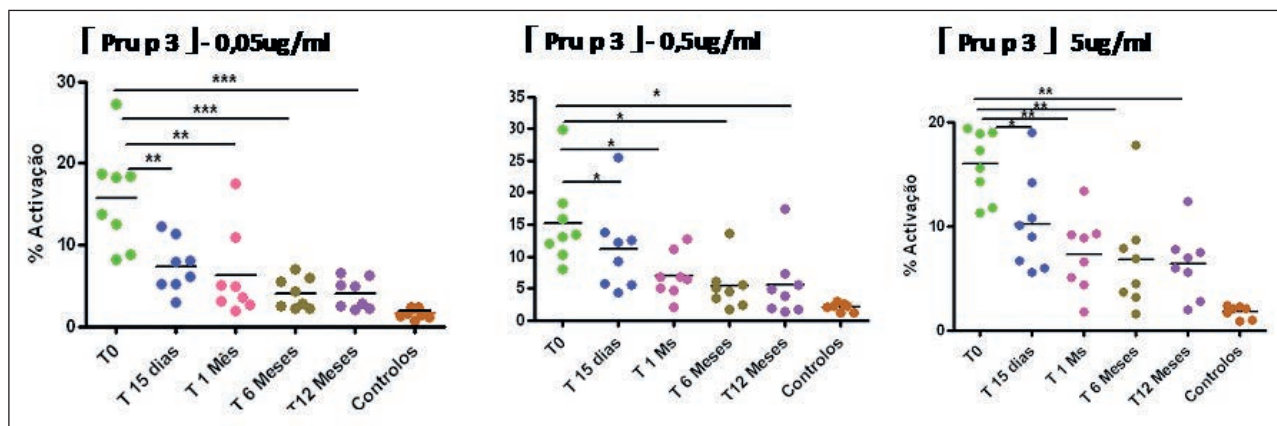


Figura 4. Evolução da expressão de CD63 nos basófilos ativados por Pru p 3 em 3 concentrações antes (T0), ao fim de 1 (T1), 6 (T6) e 12 (T12) meses de SLIT – Pru p 3



tegralmente o protocolo definido. Em 50% dos doentes e durante a fase de indução, não ocorreram reações sistémicas, tendo-se registado apenas reacções locais ligeiras (prurido orofaríngeo), de resolução espontânea, sem necessidade de medicação.

## DISCUSSÃO

Nos últimos anos, a alergia aos frutos frescos tem sido alvo de investigação crescente dada a sua elevada prevalência, potencial gravidade e persistência<sup>1</sup>. A presença oculta de Pru p 3 em produtos alimentares manufacturados pode desencadear reacções acidentais graves, incluindo anafilaxia<sup>2-5</sup>. Neste contexto, a alergia ao pêssego tem sido considerada como um alvo na procura de um tratamento eficaz<sup>6-8</sup>.

Este é o primeiro estudo de investigação clínica sobre imunoterapia para alergia ao pêssego, numa população de 8 doentes adultos, publicado em Portugal. Neste estudo, os autores pretenderam avaliar se a dose e o esquema utilizados na imunoterapia com Pru p 3 administrada por via sublingual teria eficácia, sem comprometer a segurança do tratamento. Foi estudada uma população de doentes portugueses com reacções sistémicas, incluindo anafilaxia em 62,5% dos casos, de alergia ao pêssego. Verificou-se uma diminuição significativa da reatividade cutânea com os 3 extratos – pele e polpa de pêssego e Pru p 3; aumento significativo de IgG4; diminuição do limiar de ativação dos basófilos circulantes, traduzido pela diminuição significativa da expressão de CD63. Paralelamente, observaram-se apenas reacções locais ligeiras de prurido orofaríngeo, em 50% dos doentes e exclusivamente na fase de indução.

A Imunoterapia a alérgenos ou vacina anti-alérgica é o único tratamento capaz de atuar sobre a causa e não apenas sobre os sintomas da alergia, modelando a resposta imunitária com capacidade de alterar a história natural da doença alérgica<sup>10,11</sup>. Está já bem demonstrado que suprime a inflamação alérgica mediada por células Th2 com aumento da produção de IgG específica do antígeno, provavelmente por indução de células T regu-

ladoras, desvio imune, Th2 para Th1, e / ou apoptose de células efectoras de memória Th2<sup>10,11</sup>.

Para além dos mecanismos celulares referidos, a eficácia da SLIT resulta, primordialmente, da interação do alérgeno com as células de Langerhans na mucosa oral, cruciais na indução de tolerância aos antígenos, levando à diminuição da resposta alérgica<sup>12-13</sup>.

Os benefícios a longo prazo da SLIT, em doses ótimas, estão já bem demonstrados. Mesmo após descontinuação, durante 1 e 2 anos, foi evidente a indução de remissão da doença, incluindo modificação do seu perfil, aspetos consistentes com a indução de tolerância específica ao alérgeno<sup>12,13</sup>.

Além disso, os dados obtidos a partir de biópsias indicam claramente que a fisiopatologia da mucosa bucal desempenha um papel fundamental na indução de tolerância ao alérgeno administrado por via sublingual, em indivíduos, tratados com SLIT em altas doses<sup>12,13</sup>.

Os primeiros relatos publicados de SLIT para alergia alimentar surgiram há mais de uma década atrás, em 2003, quando um caso de sucesso de SLIT para alergia a kiwi foi descrito numa doente com uma história de múltiplas reacções anafiláticas, mantendo-se a eficácia da dessensibilização mesmo após suspensão da SLIT<sup>14,15</sup>. Seguiram-se diversos protocolos sublinguais ou orais-sublinguais não estandardizados na alergia ao leite, ovo e amendoim e um estudo duplo-cego controlado com placebo de SLIT com avelã<sup>16-19</sup>.

Aquando da apresentação deste estudo, existiam na literatura apenas 3 artigos publicados (duas séries do mesmo grupo de trabalho espanhol e 1 caso clínico português) sobre a SLIT com extrato de pêssego, usando Pru p 3 nativo. Nestes estudos, de curta duração (máximo de 6 meses nas duas séries de doentes) ou limitado a um doente (no caso português com 12 meses de avaliação), os autores demonstraram eficácia clínica de acordo com a avaliação de parâmetros imunológicos, referindo aumento da tolerância à ingestão de pêssego<sup>6-8</sup>.

Em Portugal, existe apenas um caso reportado, em 2010, por Pereira C *et al*<sup>6</sup> que descreve um caso clínico de uma doente de 40 anos que, desde os 36 anos, tinha

reações sistémicas com múltiplos frutos/vegetais, nomeadamente frutos frescos da família das *rosáceas*, frutos secos, legumes, cereais e especiarias. Foi submetida a uma SLIT (BialAristegui®) com extrato nativo de *Pru p 3* (40µg/ml), cujo protocolo incluía uma fase rápida ao longo de 1 dia, iniciada por 1 gota até 5 gotas e uma fase de manutenção que consistia em 5 gotas/dia, 5 dias/semana (dose cumulativa 200µg de *Pru p 3* por mês). Os resultados descritos referem-se a um período de 12 meses, sendo que 4 meses após o início do tratamento foi observada uma diminuição da reactividade cutânea, sem alterações relevantes nos valores séricos de IgE, IgG, IgG1 and IgG4 específicas para *Pru p 3*, e PODOCP com pêssego mascarado negativa. Nesta fase a doente já não tinha grandes restrições alimentares, com exceção de nozes e pimenta.

Em 2009 e 2010, foram publicados, dois estudos, randomizados, duplo-cego, controlados por placebo com SLIT de pêssego (*Pru p 3*) realizados conjuntamente em dois Centros de Alergologia em Espanha<sup>7,8</sup>. Avaliaram os parâmetros de segurança e eficácia clínica, através de realização de PPO em dupla-ocultação controlada por placebo, TCP, e doseamento de IgE e IgG4. Em comparação com o grupo placebo, os doentes alérgicos ao pêssego submetidos a tratamento activo com SLIT-*Pru p 3* durante 6 meses, toleraram uma quantidade de pêssego tripla da inicial, apenas com reações locais. Paralelamente, os autores verificaram uma diminuição da reactividade cutânea para pêssego e aumento significativo de sIgG4 mas sem alterações significativas da sIgE, incluindo para outros alérgenos purificados (*rMal d 1*, *rMal d 4* e *nArt v 3*) e sem aparecimento de novas sensibilizações.

O nosso estudo reporta um período superior ao descrito, 12 meses, em que foi possível documentar em paralelo, uma elevada segurança da vacina, e alterações imunológicas sustentadas que podem, eventualmente, antever uma eficácia a longo-prazo, mesmo após a descontinuação da imunoterapia. Ao fim de 12 meses de imunoterapia, observámos alterações imunológicas idênticas às descritas na literatura, nomeadamente diminuição significativa da reatividade cutânea, aumento significativo

dos anticorpos específicos protectores da resposta alérgica – IgG4 e diminuição significativa da resposta IgE específica, não só para *Pru p 3* mas também para pêssego.

Na literatura até 2013, não existiam publicações referentes à avaliação de activação de basófilos na SLIT com pêssego. No nosso estudo, observámos uma diminuição significativa da percentagem de basófilos ativados, quantificada pela expressão de CD63 após estimulação com *Pru p 3* nas 3 concentrações utilizadas, logo a partir do primeiro mês de tratamento, sugerindo uma elevada sensibilidade deste método na avaliação da eficácia da SLIT com *Pru p 3*.

Por outro lado, observámos apenas reacções locais ligeiras de resolução espontânea em 50% dos doentes, percentagem inferior à dos estudos publicados (98,8%), não ocorrendo nenhuma reacção sistémica, incluindo nos doentes com história de anafilaxia.

## CONCLUSÕES

Nesta avaliação inicial, a SLIT com *Pru p 3* parece ser uma opção terapêutica promissora, segura, capaz de modificar a reatividade clínica, tendo sido bem tolerada em doentes com alergia grave ao pêssego.

**Declaração de conflitos de interesse:** Nenhum.

## AGRADECIMENTOS

Agradecemos à Bioportugal® e à Thermo Fisher Scientific® a ajuda financeira para a concretização deste trabalho.

Contacto  
Ana Célia Costa  
Serviço de Imunoalergologia  
Centro hospitalar Lisboa Norte  
Hospital de Santa Maria  
Av. Professor Egas Moniz  
1649-035 Lisboa  
E-mail: anaceliacosta@sapo.pt



## REFERÊNCIAS

1. NIAID-Sponsored Expert Panel. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA *et al.* Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Report of the NIAID-Sponsored Expert Panel. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: S1-S58
2. Pascal M, Munõz-Cano R, Reina Z, Palacín A, Vilella R, Picado C, *et al.* Lipid transfer protein syndrome: clinical pattern, cofactor effect and profile of molecular sensitization to plant-foods and pollens. *Clin Exp Allergy* 2012; 42: 1529–39.
3. Rossi RE, Monasteroo G, Canonica GW, Passalacqua G. Systemic reactions to peach are associated with high levels of specific IgE to Pru p 3. *Allergy* 2009; 64: 1795–8.
4. Fernández-Rivas M, González-Mancebo E, Rodríguez-Pérez R, Benito C, Sánchez-Monge R, Salcedo G, *et al.* Clinically relevant peach allergy is related to peach lipid transfer protein, Pru p 3, in the Spanish population. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 789–95.
5. Rodrigues-Alves R, Lopes A, Pereira-Santos MC, Lopes-Silva S, Spínola-Santos A, Costa C, *et al.* Clinical, anamnestic and serological features of peach allergy in Portugal. *Int Arch Allergy Immunol* 2009; 149: 65–73.
6. Pereira C, Bartolomé B, Asturias JA, Ibarrola I, Tavares B, Loureiro G, *et al.* Specific sublingual immunotherapy with peach LTP (Pru p 3). One year treatment: a case report. *Cases Journal* 2009; 2: 6553.
7. Fernandez-Rivas M, Fernandez SG, Nadal JA, Díaz de Durana MD, García BE, González-Mancebo E, *et al.* Randomized double-blind, placebo-controlled trial of sublingual immunotherapy with a Pru p 3 quantified peach extract. *Allergy* 2009; 64: 876–83.
8. García BE, González-Mancebo E, Barber D, Martín S, Tabar AI, Díaz de Durana AM, *et al.* Sublingual Immunotherapy in Peach Allergy: Monitoring Molecular Sensitizations and Reactivity to Apple Fruit and Platanus Pollen. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010; 20(6): 514–20.
9. Bindslev-Jensen C, Ballmer-Weber BK, Bengtsson U, Blanco C, Ebner C, Hourihane J, *et al.* Standardization of food challenges to foods – position paper from reactions to foods- position paper from European Academy of Allergology and clinical Immunology. *Allergy* 2004; 59: 690–7.
10. Alvarez-Cuesta E, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, Malling HJ, Valovirta E. EAACI, Immunotherapy Task Force. Standards for practical allergen-specific immunotherapy. *Allergy* 2006; 61(Suppl 82):1-20.
11. Burks AW, Calderon MA, Casale T, Cox L, Demoly P, Jutel M, *et al.* Update on allergy immunotherapy: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/European Academy of Allergy and Clinical Immunology/PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131(5):1288-96.
12. Canonica GW, Cox L, Pawankar R, Baena-Cagnani CE, Blaiss M, Bonini S, *et al.* Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update. *World Allergy Organization Journal* 2014; 7:6.
13. Dávila I, Navarro A, Domínguez-Ortega J, Alonso A, Antolín-Américo D, Diéguez MC, *et al.* QUASAR Group (QUality in the Administration of SLIT in Allergic Rhinitis). SLIT: indications, follow-up, and management. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2014; 24 (Suppl. 1): 1-35.
14. Mempel M, Rakoski J, Ring J, Ollert M. Severe anaphylaxis to kiwi fruit: Immunologic changes related to successful sublingual allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111(6): 1406–9.
15. Kerzl R, Simonowa A, Ring J, Ollert M, Mempel M. Life-threatening anaphylaxis to kiwi fruit: protective sublingual allergen immunotherapy effect persists even after discontinuation. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 507-8.
16. Keet CA, Frischmeyer-Guerrero PA, Thyagarajan A, Schroeder JT, Hamilton RG, Boden S, *et al.* The safety and efficacy of sublingual and oral immunotherapy for milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129:448-55.
17. Kim EH, Bird JA, Kulis M, Laubach S, Pons L, Shreffler W, *et al.* Sublingual immunotherapy for peanut allergy: clinical and immunologic evidence of desensitization. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127:640-6.
18. Enrique E, Pineda F, Malek T, Bartra J, Basagana M, Tella R, *et al.* Sublingual immunotherapy for hazelnut food allergy: a randomized, double-blind, placebo controlled study with a standardized hazelnut extract. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 1073-9.
19. Moran TP, Vickery BP, Burks AW. Oral and sublingual immunotherapy for food allergy: current progress and future directions. *Curr Opin Immunol* 2013; 25(6): 781–87.