

**LATEX SUBLINGUAL IMMUNOTHERAPY:  
CAN ITS SAFETY BE PREDICTED?**

Suna Buyukozturk, Asli Gelincik, Ferhan Özseker,  
Bahattin Çolakoglu, Murat Dal

*Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010;104:339-42.

**Introdução:** A prevalência da alergia ao látex é superior em profissionais de saúde, face à população geral (3-12% vs 1%) devido à elevada e frequente exposição a este alérgeno. A abordagem terapêutica inclui medidas preventivas de evicção ao alérgeno, o que nem sempre é possível. Diversos estudos mostraram que a imunoterapia específica (IE) com extracto de látex melhora o score de sintomas respiratórios, oculares e cutâneos.

**Objectivo:** Avaliar a eficácia e a segurança de IE sublingual com extracto de látex (SLIT látex) em profissionais de saúde.

**Métodos:** Foram incluídos 30 doentes (28 profissionais de saúde) com alergia ao látex; o diagnóstico foi estabelecido pela positividade da história clínica, testes cutâneos por picada (TCP, extracto ALK-Abello®) e IgE específica (Pharmacia®) para látex (Classe  $\geq 2$ ), bem como da prova de provocação (PP) com luva de látex. Foi dada indicação para fazerem evicção de exposição a látex, sendo reavaliados 2 meses depois; 16 doentes cumpriram as medidas de evicção, dos quais 6 ficaram assintomáticos e 10 mantiveram sintomas ligeiros.

Dos 24 doentes propostos para SLIT látex, 12 aceitaram fazer esta terapêutica, e foram constituídos dois grupos: grupo activo (GA, n=8) e grupo placebo (GP, n=4). Foi avaliado o score de sintomas (cutâneo, nasal, respiratório e sistémico) e da PP com látex, no momento zero e aos 6 e 12 meses de SLIT.

O protocolo consistia numa fase de indução (5 concentrações crescentes ao longo de 4 dias), efectuada em meio hospitalar; sob supervisão de um alergologista; a fase de manutenção durou 12 meses (3 administrações por semana, feitas no domicílio) – o placebo tinha composição, aspecto, cor e sabor semelhante ao tratamento activo.

**Resultados:** Nos dois grupos, o sexo feminino foi predominante, com idade média de 28,6 anos. Eram todos profissionais de saúde; a duração da doença era de 3,1 e 3,6 anos (GA e GP) e a rinoconjuntivite a manifestação predominante. Em 25% dos doentes de ambos os grupos existia síndrome látex-frutos. Quan-

to à segurança, durante a fase de indução 3 doentes do GA abandonaram o protocolo – 2 por reacção sistémica grave e 1 por broncospasmo; os restantes 9 doentes (GA=5; GP=4) prosseguiram o protocolo. Relativamente à eficácia, no GA houve redução estatisticamente significativa do score da PP e dos sintomas aos 12 meses de tratamento; esta redução não se verificou no GP. Quando comparados os referidos scores, entre os GA e GP aos 12 meses de tratamento, estes foram inferiores no GA, sendo a diferença estatisticamente significativa.

**Discussão:** Embora o estudo incluía poucos participantes, os resultados sugerem que o tratamento é mais eficaz do que o placebo em profissionais de saúde com alergia ao látex. Parece existir maior risco de reacção sistémica grave na fase de indução, mas não foi possível identificar factores que permitissem prever o risco de ocorrência de reacção adversa grave à imunoterapia. Após término do estudo, 4 doentes do grupo activo continuaram o tratamento por mais 2 anos, mantendo a sua actividade profissional sem problemas.

**Conclusão:** A instituição de SLIT látex é eficaz em profissionais de saúde com alergia a látex e com incapacidade em cumprir evicção de exposição a este alérgeno. O risco de reacção sistémica à vacina deve ser tido em conta. No futuro, preparações hipoalérgicas contendo os alérgenos *major* do látex podem reduzir o risco associado à IE para látex e parecem ser promissoras.

**Comentários:** No grupo estudado, a SLIT revelou-se benéfica. No entanto, o número de doentes estudados foi diminuto. Outro ponto a esclarecer seria o controlo da asma dos doentes no momento zero do estudo. O período em que decorreu o estudo foi pequeno; de acordo com a literatura a SLIT látex deve ser feita durante um período mínimo de 3 a 5 anos, pelo que teria interesse verificar o score de sintomas no final do tratamento com esta duração. A ocorrência de reacção grave, durante a fase de indução, em quase metade dos doentes do GA, e a ausência de critérios seguros para identificação dos doentes em risco, vem reforçar a necessidade de administrar a fase inicial deste tipo de imunoterapia sempre em meio hospitalar, por clínicos experientes e dispondo de todas as condições necessárias para o tratamento de eventuais reacções sistémicas.

Marta Chambel

### MOLECULAR VARIABILITY OF GROUP 1 AND 5 GRASS POLLEN ALLERGENS BETWEEN POOIDEAE SPECIES: IMPLICATIONS FOR IMMUNOTHERAPY

Chabre H, Gouyon B, Huet A, Baron-Bodo V, Nony E, Hrabina M, Fenaille F, Lautrette A, Bonvalet M, Maille`re B, Bordas-Le Floch V, Van Overtvelt L, Jain K, Ezan E, Batard T, Moingeon P

*Clin Exp Allergy* 2010;40:505-519.

**Introdução:** Apesar da elevada reactividade cruzada entre os alérgenos da subfamília *Pooideae*, têm sido reportadas diferenças moleculares entre diferentes espécies, influenciando o reconhecimento pelas células T e B.

**Métodos:** Os alérgenos purificados, dos grupos 1 e 5, de cinco espécies comuns da subfamília *Pooideae*, foram analisados por espectrometria de massa (EM). Foi feita modelagem tridimensional dos alérgenos do grupo 1. Os epitopos das células T ligados ao MHC-II foram identificados através de algoritmos preditivos e ensaios de ligação ao antígeno leucocitário humano (HLA). A reactividade das células TCD4<sup>+</sup> (4 doentes) e a reacção cruzada entre os alérgenos (27 doentes, 10 residentes nos EUA, 17 em França), foram avaliadas pela expressão de CD154 nas células mononucleares do sangue periférico e por ELISA de inibição, respectivamente.

**Resultados:** A EM confirmou a variabilidade molecular intra e interespecie, com 5 a 10 e 30 a 50 isoformas de alérgenos dos grupos 1 e 5 em cada espécie, respectivamente. A modelagem tridimensional demonstrou a exposição dessas diferenças na superfície molecular. Observaram que apenas 1 dos 14 epitopos identificados do grupo 1 está totalmente conservado nas 5 espécies. A variação de apenas um aminoácido entre alérgenos traduziu-se em diferentes capacidades de ligação às moléculas MHC-II. Verificaram grande variabilidade no reconhecimento dos alérgenos de diferentes espécies pelas células T, dependendo do doente e da espécie. Encontraram dois padrões de ligação da IgE: 62% e 15% dos doentes mostraram resposta IgE para epitopos dos grupos 1 e 5, respectivamente, totalmente inibida pelos extractos individuais e mistura; 38% e 85% apresentaram reactividade para epitopos dos grupos 1 e 5, respectivamente, não inibida totalmente por pelo menos um dos extractos individuais, mas com inibição total pela mistura.

**Discussão:** Apesar de todos os doentes apresentarem reactividade IgE para epitopos partilhados, aproximadamente 85%

reconheceram epitopos restritos. O maior reportório de epitopos da mistura de gramíneas leva os autores a especularem sobre a sua maior eficácia relativamente à IT com uma espécie.

**Comentário:** Este estudo vem corroborar outros, ao identificar um grupo importante de doentes com sensibilização a alérgenos restritos<sup>1</sup>.

Vem contrariar um estudo que demonstrou inibição total do soro, por extracto de *P. pratense*, em 98-100% de 49 doentes com resposta IgE a extracto de *Pooideae*<sup>2</sup>. Opõe-se ainda aos estudos que, baseando-se na elevada reactividade cruzada da subfamília *Pooideae* e na demonstração da eficácia da IT com uma espécie, sugerem que qualquer espécie pode ser usada isoladamente para fins diagnósticos/terapêuticos, ressaltando a sua vantagem por facilitar a padronização das vacinas<sup>3</sup>.

Do meu ponto de vista, seria importante comprovar o impacto clínico da variabilidade molecular demonstrada, definindo o perfil de sensibilização dos doentes previamente à IT e analisando a sua influência na resposta ao tratamento com uma espécie versus uma mistura de espécies polínicas.

Sabe-se que, quanto maior for o número de alérgenos num extracto, menor é a concentração eficaz de cada um deles. Assim, é fundamental otimizar a concentração dos alérgenos, garantindo a exposição ao espectro necessário de epitopos. Admitindo que a variabilidade molecular tem repercussões clínicas, a caracterização do perfil de sensibilização dos doentes (alérgenos partilhados versus restritos) seria vantajosa, permitindo optar pelo extracto com uma espécie representativa, no primeiro caso, ou pelo extracto com mistura de gramíneas, no segundo.

1. Moingeon P, Peltre G, Bergmann K-C. Rationale for a five-grass pollen vaccine. *Clin Exp Allergy Rev* 2008;8:12-4.
2. Johansen N, Weber RW, Ipsen H, Barber D, Broge L, Hejl C. Extensive IgE cross-reactivity towards the Pooideae grasses substantiated for a large number of grass-pollen-sensitized subjects. *Int Arch Allergy Immunol* 2009;150:325-34.
3. Martínez-Cócera C, Sastre J, Cimarra M, Quirce S, Fernández-Rivas M, Enríquez-Matas A, et al. Immunotherapy with a *Phleum pratense* allergen extract induces an immune response to a grass-mix allergen extract. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010;20:13-9.

Gisela Calado