



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE D
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

LÍLIA MARIA TEIXEIRA BARREIRA

***Fatores de Risco para Alergia a Frutos de Casca Rija e
Leguminosas em Crianças com Alergia ao Amendoim***

ARTIGO CIENTÍFICO ORIGINAL

ÁREA CIENTÍFICA DE PEDIATRIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

DOUTORA SÓNIA CRISTINA GASPAR DE LEMOS

PROFESSORA DOUTORA GUIOMAR GONÇALVES DE OLIVEIRA

ABRIL DE 2021

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

***FATORES DE RISCO PARA ALERGIA A FRUTOS DE CASCA
RIJA E LEGUMINOSAS EM CRIANÇAS COM ALERGIA AO
AMENDOIM***

Artigo Científico Original

Trabalho Final do 6ºano com vista à atribuição de grau de mestre no âmbito do ciclo de estudos de Mestrado Integrado em Medicina

Lília Maria Teixeira Barreira¹

Guiomar Gonçalves de Oliveira^{2,3}

Sónia Cristina Gaspar de Lemos^{2,4}

¹ Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal

² Clínica Universitária de Pediatria, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal

³ Centro de Desenvolvimento da Criança, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra EPE, Hospital Pediátrico de Coimbra, Portugal

⁴ Consulta de Alergologia Pediátrica, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra EPE, Hospital Pediátrico de Coimbra, Portugal

Endereço de Correio Eletrónico: lilia.barreira@gmail.com

Morada Institucional: Pólo III – Pólo das Ciências da Saúde, Azinhaga de Sta Comba,
Celas 3000-548 Coimbra

RESUMO

INTRODUÇÃO: A alergia ao amendoim está frequentemente associada a alergia a frutos de casca rija (FCR) e outras leguminosas devido a fenómenos de reatividade cruzada entre alergénios destes dois grupos alimentares. O objetivo deste trabalho foi caracterizar o perfil alergológico e identificar fatores de risco para alergia a FCR e outras leguminosas em crianças com alergia ao amendoim, recorrendo a análise de clusters.

MÉTODOS: Conduzimos um estudo observacional transversal incluindo todas as crianças com alergia ao amendoim e rastreio para alergia a FCR e leguminosas observadas na consulta de Alergologia Pediátrica de um Hospital Pediátrico Universitário nos últimos 5 anos. A identificação de fatores de risco para alergia cruzada foi feita recorrendo ao coeficiente de correlação de Kendall (τ) e a análise de clusters foi conduzida com recurso ao método *Two-Step*.

RESULTADOS: Dos 42 doentes incluídos no estudo, verificámos que 45,2% (n=19) eram alérgicos a pelo menos um FCR e/ou leguminosa. O único fator de risco encontrado para alergia cruzada foi o eczema atópico ($\tau=0.34$; $p=0.03$). Verificou-se uma forte correlação positiva entre a alergia à amêndoa e avelã ($\tau=0.57$; $p<0.01$). Nos doentes que realizaram estudo alergológico molecular, identificaram-se dois clusters: o cluster 1 (n=8) apresentava, na sua maioria, eczema atópico, alergia à noz, à avelã e à amêndoa, níveis mais elevados de IgE específica para Ara h 1, 2, 3, 6 e 9 e ausência de IgE específica para Ara h 8. O cluster 2 (n=7) não apresentava, na sua maioria, alergia a FCR e estava sensibilizado à avelã; caracterizava-se por taxas mais altas de asma e rinite e menores de eczema atópico; apresentava um nível médio mais alto de IgE específica para Ara h 8 e baixo para os restantes componentes alergénicos do amendoim.

DISCUSSÃO: A identificação do eczema atópico como fator de risco reforça a hipótese de implicação desta patologia na génese da alergia alimentar. Os resultados da análise de clusters sugerem dois padrões distintos de doença alérgica ao amendoim: o doente com eczema atópico e predisposição para alergia cruzada a FCR e leguminosas e, por outro lado, o doente sensibilizado à avelã, com níveis médios elevados de IgE para Ara h 8 e patologia da via aérea de etiologia alérgica, sem predisposição para alergia cruzada a FCR e leguminosas.

CONCLUSÃO: Doentes alérgicos ao amendoim com eczema atópico e níveis mais elevados de IgE sérica específica para Ara h 1, 2, 3, 6 e 9 têm maior risco de alergia cruzada a FCR e/ou outras leguminosas.

PALAVRAS-CHAVE:

REATIVIDADE CRUZADA; ALERGIA A AMENDOIM; FRUTOS COM CASCA DURA; FABACEAE; ANÁLISE POR CONGLOMERADOS.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Peanut allergy is frequently associated with tree nut (TN) and legume allergy due to cross-reactivity phenomena between allergens belonging to these food groups. The aim of this study was to examine the allergic profile of children with peanut allergy and identify risk factors for TN and legume allergy in these patients, using cluster analysis.

METHODS: We conducted a cross-sectional study including all peanut-allergic children with a workup for TN and legume allergy evaluated at a pediatric allergology department in a regional referral hospital in the last 5 years. We identified risk factors for cross-allergy to TN and/or legumes using Kendall's rank correlation coefficient and the cluster analysis was conducted using the Two-Step method.

RESULTS: 42 patients were included in the study, of which 45,2% (n=19) were allergic to at least one TN and/or legume. Atopic dermatitis was the only risk factor we identified for cross-allergy ($\tau=0.34$; $p=0.03$). A strong positive correlation was found between almond and hazelnut allergy ($\tau=0.57$; $p<0.01$). Among patients with a complete molecular allergy diagnosis, two clusters were identified: cluster 1 (n=8) was characterized by higher rates of walnut, hazelnut, and almond allergy as well as atopic dermatitis, higher average levels of sIgE for Ara h 1, 2, 3, 6 and 9 and a lack of sIgE for Ara h 8; cluster 2 (n=7) was characterized by a lower proportion of cross-allergy to TN and a high sensitization rate to hazelnut, as well as higher rates of allergic asthma and rhinitis and lower rates of atopic dermatitis; sIgE levels for Ara h 8 were higher and sIgE levels for the remaining peanut allergic components were lower in this group.

DISCUSSION: The strong correlation found between atopic dermatitis and cross-allergy risk reinforces the emerging theory regarding its role in food allergy etiology. The results from the cluster analysis suggest two different patterns of allergic disease to peanut: the average patient from cluster 1, suffering from atopic dermatitis, with higher sIgE levels for all peanut allergens except Ara h 8, and a predisposition towards cross-allergy to TN and legumes; and the average patient from cluster 2, with higher average levels of sIgE for Ara h 8 and allergic respiratory disease, sensitized to hazelnut and without a tendency for cross-allergy to TN and legumes.

CONCLUSIONS: Peanut allergic children with atopic dermatitis and higher sIgE levels for Ara h 1, 2, 3, 6 and 9 have a higher risk for developing cross-allergy to TN and/or legumes.

KEYWORDS: CROSS-REACTIVITY; PEANUT ALLERGY; TREE NUTS; LEGUMES; CLUSTER ANALYSIS.

INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, a prevalência de alergia e de reação anafilática a alimentos em países ocidentais têm vindo a aumentar, representando um crescente problema em saúde pública (1,2). A alergia alimentar consiste numa reação adversa a um alimento inócuo, mediada pelo sistema imunitário face a uma ou mais proteínas com potencial alergénico presentes no alimento em causa. As manifestações clínicas da alergia alimentar do tipo I são multiorgânicas, afetando a pele, sistema digestivo e sistema respiratório. A anafilaxia, por sua vez, corresponde ao extremo de gravidade da reação alérgica, caracterizada por um envolvimento sistémico, podendo por vezes ser fatal. Trata-se de uma emergência médica e afeta maioritariamente a população pediátrica(3). Com um impacto nefasto na qualidade de vida do doente alérgico assim como na dos seus cuidadores e com avultados custos em saúde(4), a patologia alérgica alimentar tem sido alvo de investigação intensa e crescente.

O amendoim, uma leguminosa, é um alimento largamente implicado em patologia alérgica. Estima-se que seja a causa mais comum de anafilaxia alimentar a nível global(2,3,5) e que, conjuntamente, o amendoim e os frutos de casca rija (FCR) sejam responsáveis por 55 a 87.0% dos incidentes de anafilaxia alimentar fatal(1). Adicionalmente, pequenas doses de exposição ao amendoim são capazes de desencadear reações alérgicas na maioria dos indivíduos com esta doença(2,4–6). Ao contrário do que acontece noutras alergias alimentares, que frequentemente atingem a resolução completa espontaneamente, a alergia ao amendoim e FCR surgem maioritariamente na infância e persistem ao longo da vida em cerca de 80% e 91.0% dos casos, respetivamente(7–9).

A alergia ao amendoim está associada a sensibilização cruzada *in vitro* a FCR em até 86% dos doentes(10), sendo a frequência de sensibilização cruzada a leguminosas inferior; no entanto apenas se verifica reatividade cruzada (verdadeira alergia clínica) em 25 a 50.0% dos indivíduos(9,11). Embora filogeneticamente distantes, o amendoim e os FCR possuem alergénios que partilham epítomos de ligação à IgE, condicionando fenómenos de reatividade cruzada a nível molecular; no entanto, este mecanismo nem sempre se traduz em sintomatologia alérgica(2,6,10–12). Os doentes com alergia ao amendoim encontram-se, por isso, numa posição de particular vulnerabilidade a reações alérgicas graves e potencialmente fatais com a exposição a FCR e leguminosas. Por esta razão, a estratégia de abordagem clínica a estes doentes passa simultaneamente pela adoção de dietas de evicção destes alimentos e pelo diagnóstico faseado de alergia ou tolerância (com ou sem cossensibilização) a cada um deles(7).

No âmbito da alergia alimentar, existem vários métodos de diagnóstico *in vitro* e *in vivo* que permitem avaliar a sensibilização de um doente face a um dado alergénio, entre eles testes cutâneos (TC) – testes *prick* e *prick-prick* – e o doseamento de IgE sérica para alergénios específicos(13). Na prática clínica, a positividade de um ou mais destes testes diagnósticos associada à presença de clínica alérgica autorreportada assume-se constituir o diagnóstico de patologia alérgica alimentar. No entanto, a Prova de Provocação Oral (PPO) é o único método que permite diagnosticar inequivocamente a presença de alergia a um dado alimento (*gold-standard*); não obstante, esta prova é demorada e dispendiosa e não é isenta de riscos, o que impede a sua aplicação sistemática na abordagem ao doente alérgico(9,14,15).

Neste contexto surge a necessidade de estudar aprofundadamente e caracterizar o doente cossensibilizado e co-alérgico, as variadas manifestações clínicas que acompanham a sua doença alérgica e o seu grau de gravidade. É necessário procurar encontrar padrões e perfis de doença alérgica ao amendoim através da identificação de fatores de risco para a alergia concomitante a FCR e leguminosas, que possam vir a servir de orientação na abordagem diagnóstica e terapêutica do doente com alergia ao amendoim. Com este objetivo, conduzimos um estudo observacional transversal para identificação de fatores de risco de alergia a FCR e outras leguminosas em crianças com alergia ao amendoim, com recurso a análise estatística de clusters.

MATERIAIS E MÉTODOS

Conduzimos um estudo observacional transversal incluindo todas as crianças com diagnóstico estabelecido de alergia ao amendoim assim como rastreio laboratorial e/ou *in vivo* para alergia a FCR e leguminosas seguidas em Consulta de Alergologia Pediátrica no Hospital Pediátrico do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Hospital Regional com elevado nível de diferenciação, nos últimos 5 anos. Os dados clínicos foram recolhidos pelo médico responsável do doente sem identificadores e foram tratados de forma anonimizada, preservando o princípio de confidencialidade.

A alergia ao amendoim foi definida pela presença de clínica alérgica reportada ao amendoim associada ao doseamento de IgE específica do amendoim positivo (classe ≥ 1 , que corresponde a níveis de IgE sérica $\geq 0,35$ IU/ml) ou ao doseamento de IgE específica positiva a qualquer componente alergénico do amendoim (Ara h 1, 2, 3, 6, 8 e 9) ($\geq 0,3$ ISAC Standardized Units, ThermoFisher Scientific ImmunoCAP® ISAC assay) ou testes cutâneos (TC) positivos.

O rastreio para sensibilização e alergia clínica a FCR incluiu a noz, a amêndoa, o pinhão, a avelã, o caju, a castanha e o pistácio. O rastreio para leguminosas incluiu a soja, o feijão, o tremçoço, o grão-de-bico, a ervilha e a fava. A sensibilização a FCR e leguminosas foi definida como presente ou ausente segundo a positividade do doseamento de IgE específica destes alimentos ou positividade de TC, sendo que a alergia foi definida (presente/ausente) pela presença de sensibilização associada a clínica alérgica compatível com reação alérgica de tipo I. A larga maioria dos doentes não realizou PPO, pelo que estes resultados não foram considerados na análise estatística subsequente. O diagnóstico de alergia alimentar excetuando FCR/leguminosas foi determinado para cada doente (presente/ausente) consoante a presença de clínica sugestiva de alergia IgE-mediada e positividade de TC ou doseamento de IgE alimentar específica positivo.

Para cada paciente foram registados o sexo e a presença ou ausência de diagnóstico para diferentes patologias de etiologia alérgica: rinite alérgica, asma e eczema atópico. Foram ainda registadas manifestações específicas de doença alérgica ao amendoim, nomeadamente urticária, síndrome da alergia oral (SAO), anafilaxia induzida por exercício dependente de alimentos (AIEDA) e anafilaxia.

Os testes cutâneos realizados no âmbito do diagnóstico de sensibilização *in vivo* consistiram na aplicação das técnicas de *prick* e de *prick-prick*. No caso dos testes de *prick*, recorreu-se a extratos preparados comercialmente com origem em vários laboratórios; para alimentos para os quais não existia extrato comercial disponível, optou-se por adotar a técnica de *prick-prick*, recorrendo ao uso de alimentos frescos. Os testes cutâneos foram realizados na face anterior do antebraço e, após um intervalo de 20 minutos, foi feita a medição do maior diâmetro de cada uma das pápulas. Em ambos os testes considerou-se sensibilizado ao alimento o indivíduo que apresentasse uma pápula com diâmetro superior à do controlo negativo em 3mm ou mais. Como controlo negativo foi usada solução fisiológica salina e o dicloridrato de histamina foi usado como controlo positivo.

Análise Estatística

A análise estatística foi conduzida recorrendo à plataforma de *software* IBM® SPSS® Statistics 22. No âmbito da análise descritiva dos dados, para caracterização da amostra, foram calculadas frequências absolutas e relativas para variáveis categóricas. A identificação

de fatores de risco para alergia cruzada e de correlação entre alergias foi feita recorrendo ao coeficiente de correlação de Kendall (τ), uma vez que as variáveis utilizadas eram categóricas.

A análise de clusters foi conduzida utilizando o método *Two-Step*, uma vez que foram incluídas variáveis categóricas e variáveis discretas. No âmbito desta análise recorreremos às principais variáveis com menor número de *missings* e que, por isso, poderiam integrar este teste, sendo estas:

- Alergia (presente/ausente): à amêndoa, avelã, caju, noz, soja
- Doseamento de IgE (ThermoFisher Scientific ImmunoCAP® ISAC): Ara h 1, 2, 3, 6, 8 e 9
- Diagnóstico de rinite alérgica, asma alérgica, eczema atópico
- Manifestações de doença alérgica ao amendoim: urticária, SAO e anafilaxia.

Uma vez que o doseamento de IgE para os alérgenos ara h 1, 2, 3, 6, 8 e 9 apenas constava do processo de 15 pacientes, a análise de clusters foi restrita a este grupo.

Para variáveis categóricas, as diferenças entre clusters foram testadas utilizando o teste qui-quadrado (χ^2) de Pearson ou o teste exato de Fisher, caso os pressupostos para o primeiro não se verificassem. Para as variáveis discretas, estas diferenças foram avaliadas utilizando o teste não-paramétrico de Mann-Whitney.

RESULTADOS

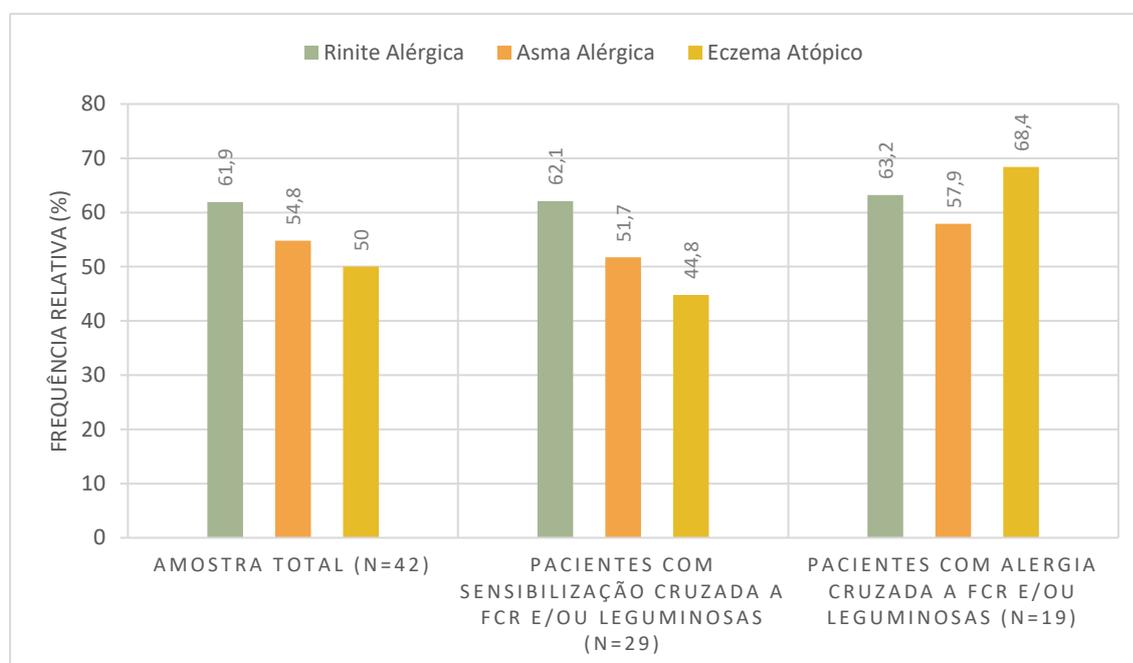
Caracterização da Amostra e Fatores de Risco

Após aplicação dos critérios de inclusão foram selecionados 42 pacientes para integrar a amostra do estudo, sendo a maioria do sexo masculino (71,4%). Verificámos a presença de história de atopia na maioria dos doentes que compõem a nossa amostra, havendo rinite alérgica em 61,9% dos doentes, asma alérgica em 54,8% dos doentes e eczema atópico em 50% dos doentes (*Figura 1*). Apresentavam outra alergia alimentar que não a FCR ou leguminosas 59,5% dos doentes, sendo os alimentos mais comumente envolvidos o kiwi (26,2%, n=11), o ovo (19%, n=8) e o pêssigo (14,3%, n=6).

Nestes 42 pacientes, 69,0% (n=29) estavam sensibilizados a um ou mais FCR e/ou leguminosas além do amendoim, sendo a avelã (72,4%, n=21), a noz (69%, n=20) e a amêndoa (37,9%, n=11) os alimentos mais frequentemente implicados.

Em 45,2% (n=19) dos doentes constatou-se a presença de alergia cruzada a pelo menos um FCR e/ou leguminosa além do amendoim, sendo as alergias cruzadas mais comuns à noz (68,3%, n=13), à avelã (57,9%, n=11) e à amêndoa (26,3%, n=5). A frequência relativa de alergia cruzada e sensibilização cruzada aos vários FCR e leguminosas encontra-se discriminada nas *Figura 2* e *Figura 3*, respetivamente. Dentro deste grupo de 19 pacientes com alergia cruzada a FCR e/ou leguminosas, observámos a presença do diagnóstico de rinite alérgica em 63,2%, de asma alérgica em 57,9% e de eczema atópico em 68,4% (*Figura 1*), existindo também alergia a pelo menos um alimento que não FCR ou leguminosas em 73,7% (n=14).

Figura 1 Frequência relativa de patologia alérgica concomitante



O único fator de risco encontrado para alergia cruzada a FCR e/ou leguminosas foi o diagnóstico de eczema atópico, demonstrado por uma correlação positiva moderada ($\tau=0.34$; $p=0.03$).

Correlação entre alergias

As correlações testadas incluíram somente a alergia à amêndoa, à avelã, ao caju, à noz e à soja, uma vez que correspondiam àquelas com uma mais homogênea distribuição de valores (positivos e negativos).

Figura 2 Frequência relativa de alergia e sensibilização a FCR na amostra de pacientes com alergia ao amendoim (N=42)

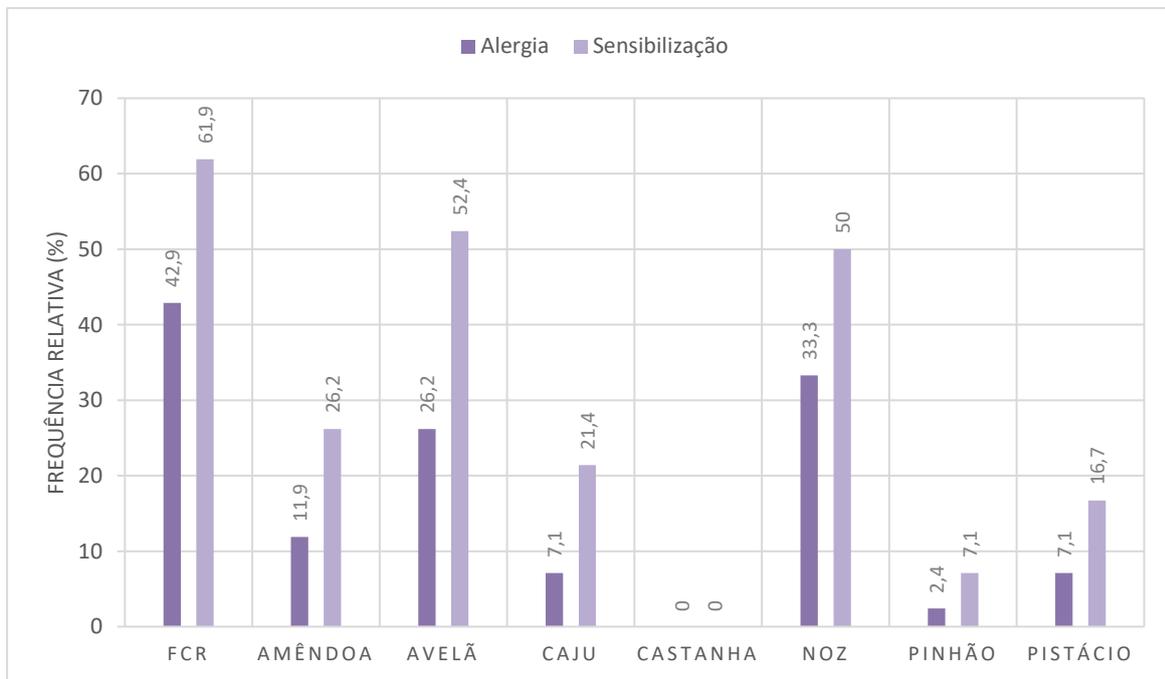


Figura 3 Frequência relativa de alergia e sensibilização a outras leguminosas na amostra de pacientes com alergia ao amendoim (N=42)

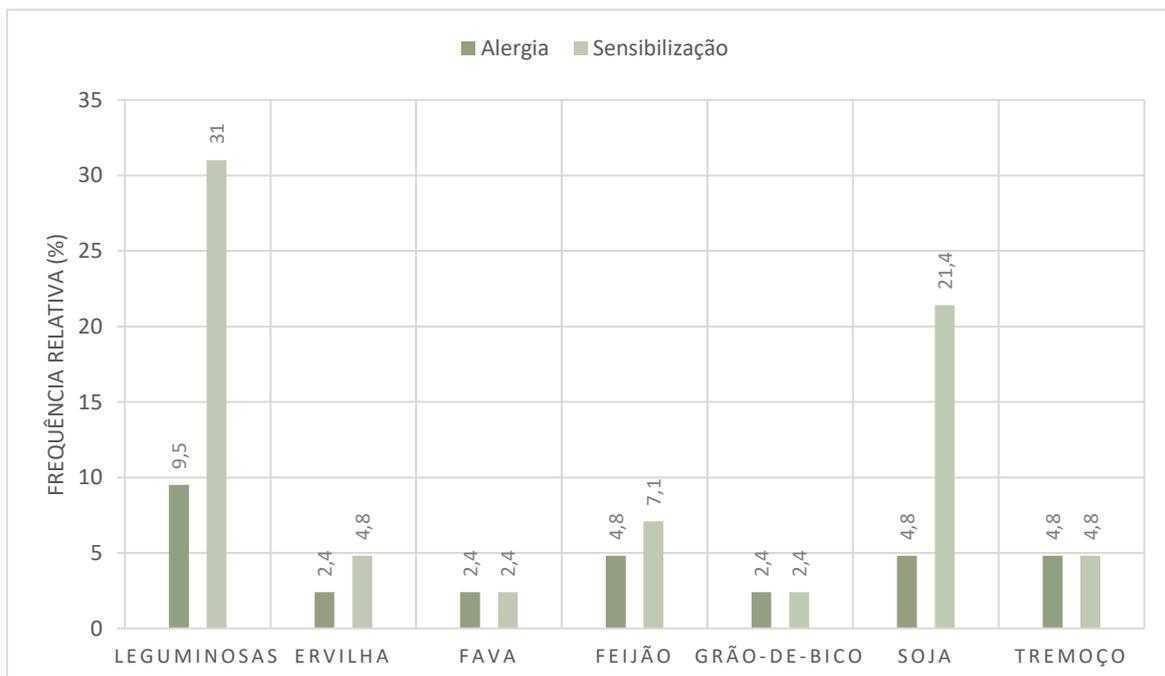


Tabela 1 **Correlação entre Alergias segundo o coeficiente de correlação de Kendall (τ)***.**

		Alergia amêndoa	Alergia avelã	Alergia caju	Alergia noz	Alergia soja
Alergia amêndoa	Coeficiente Correlação	1,000	,572**	,097	,250	,077
	Sig. (2-tailed)	.	,000	,514	,083	,607
	N	42	42	42	42	42
Alergia avelã	Coeficiente Correlação	,572**	1,000	,331*	,380**	,074
	Sig. (2-tailed)	,000	.	,022	,007	,610
	N	42	42	42	42	42
Alergia caju	Coeficiente Correlação	,097	,331*	1,000	,279	,399**
	Sig. (2-tailed)	,514	,022	.	,055	,008
	N	42	42	42	42	42
Alergia noz	Coeficiente Correlação	,250	,380**	,279	1,000	,042
	Sig. (2-tailed)	,083	,007	,055	.	,776
	N	42	42	42	42	42
Alergia soja	Coeficiente Correlação	,077	,074	,399**	,042	1,000
	Sig. (2-tailed)	,607	,610	,008	,776	.
	N	42	42	42	42	42

*** A correlação é fraca se o coeficiente de correlação estiver próximo de 0,1, moderada se este estiver próximo de 0,3 e forte se este for superior a 0,5 (16)

** A correlação é significativa no nível de 0.01 (2-tailed)

* A correlação é significativa no nível de 0.05 (2-tailed)

Das correlações testadas pelo coeficiente de correlação de Kendall (τ), encontraram-se quatro correlações estatisticamente significativas (Tabela 1). Verificou-se uma correlação forte entre a alergia à amêndoa e à avelã ($\tau=0.57$; $p<0.01$). Encontraram-se ainda três correlações moderadas: entre o caju e a soja ($\tau=0.40$; $p<0.01$), entre a avelã e a noz ($\tau=0.38$; $p<0.01$) e entre a avelã e o caju ($\tau=0.33$; $p=0.02$).

Análise de Clusters

O método de agrupamento *Two-Step* definiu dois clusters na amostra de 15 indivíduos com rastreio de sensibilização por doseamento de IgE para os componentes alergénicos Ara h 1, 2, 3, 6, 8 e 9 (Tabela 2).

O cluster 1, “Elevada prevalência de alergia cruzada, eczema atópico e níveis mais elevados de Ara h 1, 2, 3, 6 e 9” (n=8) é 50% composto por pacientes do sexo masculino. Este cluster apresenta, na sua maioria, alergia à noz (87.5%), à avelã (75.0%) e à amêndoa (50%) e eczema atópico (62.5%). Apresenta uma média mais elevada dos níveis de Ara h 9 (M=1.38), Ara h 6 (M=2.16), Ara h 3 (M=0.18), Ara h 2 (M=9.80) e Ara h 1 (M=2.05) e inexistência de IgE específica para Ara h 8 (M=0.00). Nenhum dos doentes apresentou SAO.

O cluster 2, “Baixa prevalência de alergia cruzada, presença de asma e rinite alérgica e níveis mais elevados de Ara h 8” (n=7) é composto apenas por pacientes do sexo masculino. Este cluster, na sua maioria, não apresenta alergia à noz (57.1%) nem à amêndoa (85.7%) e está sensibilizado à avelã (57.1%). Define-se com taxas superiores de asma (100.0%) e rinite (100.0%) e baixa de eczema atópico (14.3%). Apresenta ainda, uma média mais baixa dos níveis de Ara h 9 (M=0.00), Ara h 6 (M=0.00), Ara h 3 (M=0.00), Ara h 2 (M=0.34) e Ara h 1 (M=0.14) e mais alta dos níveis de Ara h 8 (M=0.33). Em 28,3% a alergia ao amendoim apresentou-se como SAO.

Tabela 2 **Caracterização dos pacientes de acordo com a análise de clusters**

	(n=15)	Cluster 1 (n=8)	Cluster 2 (n=7)	p
Sexo (masculino)	73.3%	50%	100%	0.03
Rinite	73.3%	50%	100%	0.03
Eczema Atópico	40%	62.5%	14.3%	0.06
Asma	73.3%	50.0%	100.0%	0.03
Urticária	26.7%	37.5%	14.3%	0.57
SAO	13.3%	0%	28.3%	0.20
Anafilaxia	20.0%	25.0%	14.3%	0.61

Alergia a amêndoa	26.7% alérgico	50.0%	85.7% não alérgico	0.10
	13.3% sensibilizado não alérgico			
	60.0% não alérgico			
Alergia a avelã	40% alérgico	75.0% alérgico	57.1% sensibilizado não alérgico	0.01
	33.3% sensibilizado não alérgico			
	26.7% não alérgico			
Alergia a caju	13.3% alérgico	62.5% não alérgico	100.0% não alérgico	0.32
	6.7% sensibilizado não alérgico			
	80% não alérgico			
Alergia a noz	53.3% alérgico	87.5% alérgico	57.1% não alérgico	0.01
	20% sensibilizado não alérgico			
	26.7% não alérgico			
Alergia a soja	6.7% alérgico	50.0% não alérgico	85.7% não alérgico	0.08
	26.7% sensibilizado não alérgico			
	66.6% não alérgico			
Ara h1	M=1.16	M=2.05	M=0.14	0.30
Ara h2	M=5.39	M=9.80	M=0.34	0.17
Ara h3	M=0.09	M=0.18	M=0.00	0.17
Ara h6	M=1.15	M=2.16	M=0.00	0.04

Ara h8	M=0.15	M=0.00	M=0.33	0.12
Ara h9	M=0.73	M=1.38	M=0.00	0.02

A sombreado: bons preditores de cluster; M = média

DISCUSSÃO

A alergia ao amendoim, FCR e outras leguminosas constituem patologias de crescente incidência e prevalência nos países ocidentais, sendo particularmente prevalentes na população pediátrica(6,7). Estas alergias, conjuntamente, são responsáveis por grande parte das reações anafiláticas alimentares fatais(1,6) e, frequentemente, persistem na idade adulta(7–9). A cossensibilização e imprevisibilidade do surgimento de alergia cruzada a FCR e leguminosas que se observa em doentes com alergia ao amendoim constituem um verdadeiro desafio clínico(6). Sabe-se que a presença de cossensibilização alérgica a FCR em doentes com alergia clínica ao amendoim é bastante frequente, particularmente em crianças, sem que necessariamente se traduza em alergia clínica a estes alimentos(10,17). Dado o seu pesado impacto social, psicológico e económico, é imperativo estudar as relações e padrões de alergia a estes alimentos, numa tentativa de desenhar estratégias de abordagem diagnóstica e terapêutica. O objetivo deste estudo foi identificar perfis clínicos e alergológicos em crianças e adolescentes com alergia ao amendoim que auxiliem na identificação de doentes com maior risco de alergia cruzada a FCR e outras leguminosas.

Da amostra de 42 doentes alérgicos ao amendoim, 69,0% (n=29) estavam sensibilizados a um ou mais FCR e/ou leguminosas, existindo também alergia a pelo menos um alimento que não FCR ou leguminosas em 73,7% (n=14). Uma proporção muito elevada destes pacientes apresentava patologia atópica (eczema atópico, rinite e asma alérgica), o que está em concordância com o já estabelecido(6,18,19).

Verificámos uma elevada frequência relativa de sensibilização alérgica a FCR (61,9%) e uma inferior mas igualmente significativa frequência relativa de alergia cruzada (42,9%) a estes alimentos, o que vai de encontro ao observado por Sicherer et al.(19). A noz, a avelã e a amêndoa foram as alergias mais frequentes. Por outro lado, a taxa de sensibilização (31,0%) e de alergia (9,5%) a outras leguminosas é de uma ordem de grandeza inferior, como já

reportado na literatura(5,8). Neste grupo de alimentos, a alergia ao feijão, ao tremço e à soja foram as mais frequentes.

Identificámos o eczema atópico como um fator de risco independente para alergia cruzada a FCR e/ou leguminosas em crianças alérgicas ao amendoim. Estes dados vão de encontro aos resultados reportados por Tsakok et al.(20), onde se verificou uma forte associação entre o eczema atópico e o surgimento de múltiplas alergias alimentares, sugerindo causalidade. Julga-se que o mecanismo etiológico por detrás desta associação esteja relacionado com a fragilidade da barreira cutânea destes doentes, o que promove o reconhecimento de alérgenos por células apresentadoras de antígenos da pele em idades precoces e que, por sua vez, conduz à sensibilização alérgica e, mais tarde, ao aparecimento de alergia clínica(21).

Identificámos, na nossa amostra de doentes alérgicos ao amendoim, uma forte correlação entre alergia a amêndoa e alergia a avelã e três correlações moderadas entre alergia a avelã e noz, avelã e caju e caju e soja. As três primeiras correlações já haviam sido descritas por Maloney et al.(9), com o mesmo grau de intensidade. Estes achados reforçam, mais uma vez, a reatividade alérgica cruzada que se verifica entre FCR e leguminosas e vêm servir de auxílio ao clínico, contribuindo para sinalizar as alergias que mais frequentemente coexistem em crianças alérgicas ao amendoim e que, portanto, requerem especial atenção.

A análise de clusters identificou dois grupos distintos de pacientes alérgicos ao amendoim, delineando dois perfis de doença alérgica. O cluster 1 caracteriza-se por uma maior frequência de alergia cruzada a FCR e níveis médios superiores de IgE sérica para os componentes alérgicos Ara h 1, 2, 3, 6 e 9. A presença de eczema atópico na maioria dos pacientes deste cluster é igualmente uma característica-chave e vem reforçar a conceção desta patologia alérgica como fator de risco para alergia cruzada em doentes alérgicos ao amendoim. Está ainda descrito que a sensibilização aos alérgenos estáveis do amendoim – Ara h 1, 2, 3, 6 e 7 – ocorre precocemente e supõe-se que através da via cutânea, o que acontece predominantemente em crianças com eczema atópico e disrupção da barreira cutânea(5,22), o que corrobora a integridade deste cluster de doentes. Este padrão de sensibilização está associado a reações sistémicas severas ao amendoim, o que se supõe estar associado à alta estabilidade destes alérgenos e à sua elevada concentração no alimento(22), pelo que especial atenção deve ser tida na abordagem a estes doentes.

O cluster 2, por outro lado, apresenta uma proporção de alergia cruzada significativamente inferior à do cluster 1 e é exclusivamente composto por pacientes do sexo masculino.

Apresenta níveis médios inferiores de IgE sérica para os componentes alergénicos do amendoim Ara h 1, 2, 3, 6 e 9 e, em contrapartida, apresenta um nível médio superior de IgE sérica para o panalergénio Ara h 8. Uma característica-chave deste cluster é, adicionalmente, a presença de patologia atópica respiratória na totalidade (100.0%) dos pacientes – asma e rinite alérgica – associada à presença de sensibilização à avelã na maioria destes. Está descrita a ocorrência de fenómenos de reatividade cruzada entre os panalergénios Ara h 8 (amendoim), Cor a 1 (aveleira, avelã), Gly m 4 (soja) e Bet v 1(7,23), pertencentes à família das proteínas PR-10. O Bet v 1 trata-se de um alergénio presente no pólen de bétula e julga-se estar implicado na etiologia de rinite alérgica e, possivelmente, de asma alérgica em território europeu (particularmente na Europa norte e centro) (22,24). O padrão de sensibilização a estes alergénios é classicamente associado à Síndrome de Alergia Oral (SAO), na qual a sensibilização a pólenes precedente – sendo frequentemente Bet v 1 um dos alergénios sensibilizantes – causa uma reação alérgica do tipo 2 aos alimentos ingeridos(25). Esta síndrome, por sua vez, apenas se encontra presente neste cluster, e está geralmente associada a alergia alimentar com sintomatologia ligeira(5,7,10). O facto de Ara h 8 apresentar labilidade ao calor e à digestão justifica a presença de sintomas limitados à cavidade oral(22). Embora não tenha sido analisada a presença ou ausência de sensibilização a Bet v 1, é provável que a sensibilização a este aeroalergénio seja a causa de rinite e asma neste grupo de doentes.

A definição de alergia clínica com base em informação autorreportada de reação alérgica constitui uma limitação importante deste estudo, tal como de muitos outros, uma vez que a PPO duplamente cega controlada com placebo é considerada o *gold-standard* para o diagnóstico de alergia(9,14,15). Embora seja considerado o único método capaz de diagnosticar inequivocamente esta patologia, a sua aplicação sistemática em contexto clínico de rotina é impossibilitada por motivos práticos e éticos, o que impediu a inclusão destes dados na nossa análise. Por razões igualmente de índole prática, os dados obtidos relativos à sensibilização *in vitro* e *in vivo* para os vários FCR e leguminosas baseiam-se num rastreio esporádico e não sistemático, não tendo sido realizado para todos os doentes. Por este motivo, é possível especular que a dimensão da amostra sensibilizada seria superior à apresentada. Adicionalmente, o tamanho da amostra total é de dimensões reduzidas, e em particular aquela usada na análise de clusters, o que condicionou um pequeno número de pacientes com alergia a cada um dos FCR e leguminosas. Esta noção, por sua vez, impediu a inclusão de algumas destas alergias como variáveis na nossa análise estatística.

CONCLUSÃO

A sensibilização e alergia a FCR são frequentes em doentes com alergia ao amendoim. A alergia à noz, à avelã e à amêndoa são as mais frequentes nos doentes alérgicos ao amendoim. O único fator de risco encontrado para alergia cruzada a FCR e/ou leguminosas foi o diagnóstico de eczema atópico, demonstrado por uma correlação moderada ($r=0.34$; $p=0.03$).

Apesar das limitações acima referidas, a análise de clusters da nossa amostra identificou um grupo de doentes com maior risco de alergia cruzada a FCR/leguminosas (cluster 1) e um outro grupo com risco inferior (cluster 2). O cluster 1 é caracterizado por níveis mais elevados de IgE para os componentes alergénicos Ara h 1, 2, 3, 6 e 9, inexistência de IgE para o componente alergénico Ara h 8 e uma mais elevada frequência de eczema atópico. O cluster 2, por sua vez, é caracterizado por um nível médio mais elevado de IgE para o panalergénio Ara h 8, níveis médios de IgE inferiores para os restantes componentes alergénicos do amendoim analisados, frequente sensibilização à avelã e o diagnóstico de asma e rinite alérgica em todos os pacientes. No contexto destes resultados podemos inferir que:

- A abordagem ao doente alérgico ao amendoim com eczema atópico requer especial atenção, uma vez que estes doentes estão predispostos a múltiplas alergias alimentares e, em particular, a alergia cruzada a FCR e leguminosas, podendo também ter risco acrescido de reações alérgicas sistémicas severas;
- Em doentes alérgicos ao amendoim com rinite e asma alérgica, níveis mais altos de IgE sérica para o componente alergénico Ara h 8 e SAO, a probabilidade de existir alergia cruzada concomitante a FCR/leguminosas é baixa.
- Nos doentes alérgicos ao amendoim com eczema atópico, níveis superiores de IgE sérica para os componentes alergénicos Ara h 1, 2, 3, 6 e 9 e ausência de IgE para Ara h8, a probabilidade de existir alergia cruzada concomitante a FCR/leguminosas é elevada.

REFERÊNCIAS

1. Turner PJ, Jerschow E, Umasunthar T, Lin R, Campbell DE, Boyle RJ. Fatal Anaphylaxis: Mortality Rate and Risk Factors. *J Allergy Clin Immunol Pract* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2021 Feb 23];5(5):1169–78. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2017.06.031>

2. Verma AK, Kumar S, Das M, Dwivedi PD. A comprehensive review of legume allergy [Internet]. Vol. 45, *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*. Springer; 2013 [cited 2021 Jan 2]. p. 30–46. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12016-012-8310-6>
3. De Silva IL, Mehr SS, Tey D, Tang MLK. Paediatric anaphylaxis: A 5 year retrospective review. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2008 Aug;63(8):1071–6.
4. Wang J. The Evolving Science of Peanut Allergy. Vol. 7, *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; 2019. p. 387–8.
5. Frith K, Katelaris CH. Current perspectives on peanut allergy. *Intern Med J* [Internet]. 2019 Dec 5 [cited 2021 Feb 21];49(12):1480–7. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/imj.14658>
6. Yang L, Clements S, Joks R. A Retrospective Study of Peanut and Tree Nut Allergy: Sensitization and Correlations with Clinical Manifestations. *Allergy Rhinol* [Internet]. 2015 Jan [cited 2021 Feb 22];6(1):ar.2015.6.0108. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25860169/>
7. Smeekens JM, Bagley K, Kulis M. Tree nut allergies: Allergen homology, cross-reactivity, and implications for therapy. *Clin Exp Allergy* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2021 Mar 14];48(7):762–72. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/cea.13163>
8. Skolnick HS, Conover-Walker MK, Koerner CB, Sampson HA, Burks W, Wood RA. The natural history of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2001 Feb 1;107(2):367–74.
9. Maloney JM, Rudengren M, Ahlstedt S, Bock SA, Sampson HA, York N. The use of serum-specific IgE measurements for the diagnosis of peanut, tree nut, and seed allergy.
10. Chan ES, Greenhawt MJ, Fleischer DM, Caubet JC. Managing Cross-Reactivity in Those with Peanut Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019 Feb 1;7(2):381–6.
11. Cousin M, Verdun S, Seynave M, Vilain AC, Lansiaux A, Decoster A, et al. Phenotypical characterization of peanut allergic children with differences in cross-allergy to tree nuts and other legumes. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017 May 1;28(3):245–50.
12. De Leon MP, Glaspole IN, Drew AC, Rolland JM, O’Hehir RE, Suphioglu C. Immunological analysis of allergenic cross-reactivity between peanut and tree nuts. *Clin Exp Allergy*. 2003 Sep 1;33(9):1273–80.

13. Koplin JJ, Perrett KP, Sampson HA. Diagnosing Peanut Allergy with Fewer Oral Food Challenges. Vol. 7, *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; 2019. p. 375–80.
14. Sampson HA, Aceves S, Bock SA, James J, Jones S, Lang D, et al. Food allergy: A practice parameter update - 2014. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Nov 1;134(5):1016-1025.e43.
15. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Jaffe R, 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(0):1–58.
16. Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences* Second Edition.
17. Gupta RS, Walkner MM, Greenhawt M, Lau CH, Caruso D, Wang X, et al. Food Allergy Sensitization and Presentation in Siblings of Food Allergic Children. *J Allergy Clin Immunol Pract* [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2021 Apr 1];4(5):956–62. Available from: </pmc/articles/PMC5010481/>
18. Ewan PW. Clinical study of peanut and nut allergy in 62 consecutive patients: New features and associations. *Br Med J* [Internet]. 1996 [cited 2021 Apr 2];312(7038):1074–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8616415/>
19. Sicherer SH, Burks AW, Sampson HA. Clinical features of acute allergic reactions to peanut and tree nuts in children. *Pediatrics* [Internet]. 1998 Jul 1 [cited 2021 Apr 2];102(1):e6–e6. Available from: <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/102/1/>
20. Tsakok T, Marrs T, Mohsin M, Baron S, Du Toit G, Till S, et al. Does atopic dermatitis cause food allergy? A systematic review. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2021 Apr 1];137(4):1071–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2015.10.049>
21. Flohr C, Perkin M, Logan K, Marrs T, Radulovic S, Campbell LE, et al. Atopic dermatitis and disease severity are the main risk factors for food sensitization in exclusively breastfed infants. *J Invest Dermatol*. 2014 Feb 1;134(2):345–50.
22. Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, Valenta R, Hilger C, Hofmaier S, et al. EAACI Molecular Allergology User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol* [Internet]. 2016 May 1 [cited 2021 Apr 3];27:1–250. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27288833/>
23. Cabanillas B, Jappe U, Novak N. Allergy to Peanut, Soybean, and Other Legumes: Recent Advances in Allergen Characterization, Stability to Processing and IgE Cross-

Reactivity. *Mol Nutr Food Res* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2021 Feb 21];62(1):1700446. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/mnfr.201700446>

24. Biedermann T, Winther L, Till SJ, Panzner P, Knulst A, Valovirta E. Birch pollen allergy in Europe. *Allergy* [Internet]. 2019 Apr 14 [cited 2021 Apr 2];74(7):all.13758. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/all.13758>
25. Hurlburt BK, Offermann LR, McBride JK, Majorek KA, Maleki SJ, Chruszcz M. Structure and function of the peanut panallergen Ara h 8. *J Biol Chem* [Internet]. 2013 Dec 27 [cited 2021 Apr 2];288(52):36890–901. Available from: [/pmc/articles/PMC3873548/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24111111/)