



FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE D  
**COIMBRA**

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

MARIA ISABEL MARTINS HORTA MACHADO DA FRANCA

***Alergia a Frutas- Caracterização numa População de Crianças e  
Adolescentes***

ARTIGO CIENTÍFICO ORIGINAL

ÁREA CIENTÍFICA DE PEDIATRIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

DOUTORA SÓNIA CRISTINA GASPAR DE LEMOS  
PROFESSOR DOUTOR JORGE MANUEL TAVARES LOPES DE ANDRADE  
SARAIVA

Fevereiro de 2022

**Artigo Científico Original**

***Alergia a Frutas- Caracterização numa População de Crianças e Adolescentes***

*Fruit Allergy – Categorization in a Population of Children and Adolescents*

**Maria Isabel Martins Horta Machado da Franca<sup>1</sup>**

**Doutora Sónia Cristina Gaspar de Lemos<sup>2, 3, 4</sup>**

**Professor Doutor Jorge Manuel Tavares Lopes de Andrade Saraiva<sup>3,4,5</sup>**

<sup>1</sup> Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal

<sup>2</sup> Consulta de Alergologia Pediátrica, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra EPE, Hospital Pediátrico de Coimbra, Portugal

<sup>3</sup> Clínica Universitária de Pediatria, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal

<sup>4</sup> Centro Académico Clínico de Coimbra, Coimbra, Portugal

<sup>5</sup> Serviço de Genética Médica, Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

**Endereço de Correio Eletrónico:** maria.ifranca4@gmail.com

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

## LISTA DE ABREVIATURAS

nsLTP - *non-specific Lipid Transfer Proteins* - Proteínas de Transferência de Lípidos não específica

PR-10 - *Pathogenesis-Related Proteins 10* – Proteínas Relacionadas com a Patogénese 10

SAO - Síndrome de Alergia Oral

AA – Alergia alimentar

PFAS - *Pollen-food allergy syndrome* - Síndrome de alergia alimentar a pólen

GRP - *Gibberellin-regulated protein* - Proteína regulada por giberelina

TC – Testes Cutâneos

IgEsc - IgE específica a extratos completos

IgEsm - IgE específica a alérgenos moleculares

PPO - Prova de provocação oral

TLP - *Thaumatococcus-like protein* – Proteína Tipo Taumatina

## RESUMO

**Introdução:** As reações alérgicas a frutas, anteriormente consideradas raras, são cada vez mais frequentes, principalmente em crianças mais velhas e adultos. Estas podem ser classificadas em primárias (classe I) ou secundárias (classe II) consoante a presença de reatividade cruzada com pólenes, sendo a clínica variável. As *non-specific Lipid Transfer Proteins* (nsLTPs) são os principais alergénios das alergias primárias (sem reatividade cruzada). As nsLTPs são mais resistentes ao calor e à digestão enzimática, o que resulta em reações mais heterogénias e de maior gravidade. As alergias secundárias incluem principalmente as *Pathogenesis-Related Proteins 10* (PR-10) e as profilinas, que são sensíveis ao calor e à digestão enzimática, resultando em manifestações mais leves, como o Síndrome de Alergia Oral (SAO). O objetivo do presente estudo é caracterizar clínica e epidemiologicamente um grupo de crianças e adolescentes com alergia a frutas.

**Métodos:** Incluíram-se os doentes observados numa consulta de Alergologia Pediátrica, nos últimos 5 anos, que cumpriram os critérios de diagnóstico de alergia a frutas frescas. O princípio da confidencialidade foi preservado. Na análise estatística descritiva foram utilizados diversos parâmetros para a distribuição das variáveis, nomeadamente a frequência, percentagem, média e desvio-padrão. Utilizaram-se os testes: Binominal e Q de Cochran.

**Resultados:** Em 77 doentes registaram-se 134 alergias a 22 frutas diferentes, sendo as mais frequentes a kiwi (n=41; 30,6%), pêssigo (n=29; 21,6%) e maçã (n=11; 8,2%). A mediana da idade da primeira reação foi de 4 anos. Observou-se rinite em 46 (59,74%), alergia/sensibilização a pólenes em 45 (58,44%), eczema atópico em 38 (49,35%), asma em 35 (45,45%). A manifestação mais frequente foi o SAO em 56 (41,79%), seguido de sintomas sistémicos em 47 (35,07%) e anafilaxia em 31 (23,13%). As 3 frutas mais frequentes, totalizaram 81/134 alergias (60,44%). Não se observaram diferenças estatisticamente significativas entre manifestações para cada uma destas 3 frutas. Os alergénios mais frequentes foram o Pru p 3, Act d 1 e o Mal d 1, para pêssigo, kiwi e maçã, respetivamente. Nos doentes alérgicos a pêssigo, 22/24 foram positivos para Pru p 3 ( $p < 0,001$ ), enquanto que 1/21 foi positivo para Pru p 4 ( $p < 0,001$ ). A maioria dos doentes alérgicos ao Kiwi (n=28; 76%) não tinha alergia aos pólenes ( $p = 0,003$ ).

**Conclusões:** Uma grande diversidade de frutas pode causar reações alérgicas. O síndrome de alergia oral foi a manifestação mais frequente, mas sintomas sistémicos e anafilaxia foram comuns. A alergia/sensibilização a pólenes não foi a principal causa de alergia nas duas alergias mais frequentes (kiwi e pêssigo).

**Palavras-Chave:** Alergia a fruta; Anafilaxia; Síndrome de Alergia Oral; Reatividade Cruzada.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Fruit allergies can be classified as primary (class I) or secondary (class II) depending on the presence of cross-reactivity with pollens. Non-specific Lipid Transfer Proteins (nsLTPs) are the main allergens of primary (non-cross-reactive) allergies. nsLTPs are more resistant to heat and enzymatic digestion, which results in more heterogeneous and severer reactions. Secondary allergies mainly include Pathogenesis-Related Proteins 10 (PR-10) and profilins, which are sensitive to heat and enzymatic digestion, resulting in milder manifestations such as Oral Allergy Syndrome (OAS). The aim of the present study is to clinically and epidemiologically characterize a group of children and adolescents with fruit allergy.

**Methods:** All patients observed in Paediatric Allergology appointments over the last 5 years, who met the criteria for allergy to fresh fruit were included in this study. The principle of confidentiality was preserved. In the descriptive statistical analysis, several parameters were used for the distribution of variables, namely frequency, percentage, mean and standard deviation. The tests used were Binomial and Cochran's Q.

**Results:** In 77 patients, 134 allergies to 22 different fruits were registered. The most frequent fruits involved were kiwi (n= 41; 30.6%), peach (n=29; 21.6%) and apple (n=11; 8.2%). The median age of the first reaction was 4 years. Rhinitis was observed in 46 (59.74%), allergy/sensibilization to pollen in 45 (58.44%), atopic eczema in 38 (49.35%) and asthma in 35 (45.45%). The most frequent manifestation was oral allergy syndrome (OAS) in 56 (41.79%), followed by systemic symptoms in 47 (35.07%) and anaphylaxis in 31 (23.13%). The 3 most frequent fruits add up to 81/134 allergies (60,44%). There wasn't statistical significance between symptoms observed for these 3 fruits. The most frequent allergens involved were Pru p 3, Act d 1 and Mal d 1, for peach, kiwi and apple, respectively. In peach allergic patients 22/24 were positive for Pru p 3 (p<0, 001), while 1/21 were positive for Pru p 4 (p<0.001). Most kiwi allergic patients (n=28; 76%) were not allergic to pollen (p=0.003).

**Conclusions:** A wide variety of fruits can cause IgE-mediated allergic reactions. OSA was the most frequent manifestation, but systemic symptoms and anaphylaxis were common. Most allergies were not related to pollens.

**Key Words:** Fruit Allergy; Anaphylaxis; Oral Allergy Syndrome; Cross-reactivity

## INTRODUÇÃO

As alergias alimentares (AA) são reações adversas desencadeadas pelo sistema imune contra proteínas alimentares que, por norma, são inofensivas. <sup>1</sup> As reações alérgicas a frutas, anteriormente consideradas raras são cada vez mais comuns, principalmente em crianças mais velhas e adultos. <sup>2,3,4</sup> Portugal é o segundo país da União Europeia onde a população mais come fruta diariamente.<sup>5</sup> Um estudo português, que incluiu crianças dos 3 aos 11 anos, concluiu que a prevalência global de AA IgE mediada foi de 1,4% e os alimentos mais frequentemente implicados foram as frutas frescas, seguidas do peixe e do ovo. As principais frutas envolvidas foram kiwi, pêsego e morango. <sup>6</sup> Um outro estudo português concluiu que as frutas foram responsáveis por 11% das anafilaxias induzidas por alimentos em crianças e adolescentes. <sup>7</sup>

Ao longo das últimas décadas, muitos alergénios foram identificados e os mecanismos de alergia a frutas foram elucidados. As alergias a frutas foram classificadas em dois tipos, primárias (classe I) ou secundárias (classe II) consoante a existência ou não de reatividade cruzada com pólenes.<sup>2</sup> As AA primárias a frutas (não relacionadas com pólenes) foram descritas principalmente em Itália e em Espanha e, na região mediterrânica, as frutas mais envolvidas são da família Rosaceae.<sup>3</sup> As nsLTPs são os principais alergénios desta família, que abrange frutos como pêsego, maçã e a pera.<sup>3</sup> As nsLTPs também estão presentes numa longa lista de outros alimentos vegetais, incluindo a uva e o kiwi. <sup>8</sup> As alergias associadas às nsLTP, tendem a ser mais graves. As nsLTPs são resistentes ao calor e à digestão enzimática, o que resulta em reações mais heterogéneas, desde uma simples SAO até uma anafilaxia. A maioria das nsLTP encontra-se concentrada na casca dos frutos, pelo que alguns doentes toleram a ingestão da fruta a que são alérgicos quando esta é descascada. <sup>3</sup> As nsLTP têm sido responsáveis por um elevado número de reações anafiláticas no Sul da Europa.<sup>3</sup> Alergénios de outras famílias causam alergia alimentares primárias, tal como o Act d 1 (actidina) do kiwi, uma cisteína protease associada principalmente a alergias isoladas ao kiwi, sem registo de reações cruzadas com pólenes. <sup>9</sup>

Nas alergias secundárias ou classe II, a sensibilização primária ao alergénio é induzida pela exposição ao pólen e a alergia a frutas aparece mais tarde como resultado de reação cruzada entre alergénios presentes nos pólenes e nas frutas. <sup>8,10</sup> Alergénios da família das profilinas e PR-10 são os principais responsáveis por este tipo de alergia. Estes são sensíveis ao calor e à digestão enzimática, resultando em sintomas mais leves, limitados principalmente à

cavidade oral, característicos da PFAS (Pollen-food allergy syndrome - PFAS).<sup>3,11</sup> O Pru p 1 do pêssego, o Act d 8 do kiwi e o Mal d 1 da maçã, pertencem à família das PR-10, enquanto que o Pru p 4 do pêssego pertence à família das profilinas.

A importância relativa de diferentes frutas nas alergias varia entre regiões, em relação com hábitos alimentares locais e exposições ao pólen. Na região Mediterrânica, as nsLTps são consideradas alergénios *major*, enquanto que no Norte da Europa são raros os casos reportados. Na Europa Central e no Norte da Europa, a alergia a pêssego está principalmente associada a reatividade cruzada com pólen de Bétula e o principal alergénio envolvido é o Pru p 1 (PR-10). Neste caso, a principal manifestação é o SAO. Na região mediterrânica, a alergia a pêssego ocorre por sensibilização primária a Pru p 3 (nsLTP), por sensibilização a pólen associada a positividade para Pru p 4 (profilina) ou ambos. No primeiro caso, os fenótipos são mais severos, sendo que a maioria dos doentes têm sintomas sistémicos, incluindo anafilaxia. Nos casos de sensibilização a pólenes e positividade para Pru p 4, quase todos os doentes manifestam SAO. Nos casos de sensibilização a Pru p 3 e Pru p 4 simultaneamente, há também predomínio de SAO e menos sintomas sistémicos do que na monossensibilização a Pru p 3.<sup>12</sup> Um estudo que envolveu vários países Europeus (Espanha, Itália, Áustria e Holanda)<sup>13</sup>, concluiu que em Espanha, nos doentes alérgicos a maçã, o alergénio mais envolvido foi o Mal d 3 (nsLTP), com mais de 35% de reações sistémicas. Nos restantes países estudados, a alergia a maçã ocorreu principalmente com positividade para Mal d 1, com SAO e reatividade cruzada com pólenes. Um estudo espanhol<sup>14</sup>, que comparou 11 doentes com alergia a frutas da família *Rosaceae* sem polinose com 22 controlos com PFAS, concluiu que 82 % dos doentes reportou sintomas sistémicos que incluíram anafilaxia (73%). Destes, 36% sofreram de choque anafilático. Dos controlos com PFAS, 91% tiveram SAO e apenas 18% anafilaxia.

A proteína regulada por giberelina (GRP) foi recentemente identificada como um novo alergénio em alergias a frutas. As GRPs têm algumas semelhanças com as nsLTps no que diz respeito aos aspectos acima mencionados. Foram identificados alergénios GRP, no pêssego (Pru p 7), damasco japonês, laranja, romã e pólen de cipreste. É possível que a reatividade cruzada entre GRPs de frutas e pólen possa ocorrer, indicando que GRP também pode induzir PFAS. As GRP ganharam atenção crescente como alergénios potencialmente associados com os dois tipos de alergia a frutas.<sup>15</sup>

Apesar dos avanços no conhecimento sobre alergénios das frutas e dos mecanismos fisiopatológicos, há escassez de estudos realizados na população infantil sobre alergia a

frutas frescas. O objetivo do presente estudo foi caracterizar uma população de crianças com alergia IgE mediada a frutas em termos de frutas implicadas, manifestações alérgicas e alérgenos moleculares implicados.

## MATERIAL E MÉTODOS

Foram incluídos no estudo todas as crianças e adolescentes, observados numa consulta de Alergologia Pediátrica de um Hospital de Nível 3 nos últimos 5 anos, que cumpriram os critérios de diagnóstico de AA IgE mediada a, pelo menos, uma fruta fresca. Não foi violado o princípio da confidencialidade, uma vez que os dados clínicos foram reunidos pelo médico responsável sem identificadores e analisados de forma anonimizada.

O diagnóstico de alergia a fruta baseou-se na combinação de uma história sugestiva de AA IgE mediada após exposição a fruta e positividade em: testes cutâneos (TC) e/ou IgE específica a extratos completos (IgEsc) e/ou IgE específica a alérgenos moleculares (IgEsm) e/ou prova de provocação oral (PPO). Por história sugestiva de AA entendemos a existência de uma história plausível e consistente de sintomatologia alérgica com início num curto espaço de tempo (inferior a 2 horas) após exposição à fruta suspeita. Os TC foram realizados seguindo as recomendações internacionais, sendo a leitura efetuada aos 15 min. O resultado foi considerado positivo, se o maior diâmetro da pápula foi  $\geq 3$ mm que o controlo negativo, na presença de controlo positivo adequado. Para a sua realização foram usados extratos comerciais com técnica *prick* ou alimento em natureza com técnica *prick-prick*. Os doseamentos de IgEsc foram realizadas com técnicas de fluoroimunoensaio, sendo considerados positivos se  $\geq 0,35$  KUA/L. Os doseamentos de IgEsm foram realizados com o recurso ao sistema ImmunoCAP Immuno-Solid phase Allergy Chip (ImmunoCAP ISAC<sup>R</sup>), sendo os resultados considerados positivos se  $\geq 0,3$  ISU-E. Os alérgenos moleculares estudados foram Pru p 1, 3, 4 e 7 para o pêssigo, Mal d 1 para a maçã e Act d 1, 2, 5 e 8 para o kiwi. Os alérgenos Pru p 1, 3 e 4 do pêssigo e Mal d 1 da maçã, foram estudados por fluoroimunoensaio ou ImmunoCAP ISAC<sup>R</sup>. Todos os alérgenos do kiwi foram estudados apenas por imunocap ISAC. O Pru p 7 do pêssigo foi investigado apenas por fluoroimunoensaio. As PPO foram abertas e realizadas em meio hospitalar com doses crescentes do alimento e consideradas positivas se surgimento de alguma reação até 2 horas após a última administração.

As manifestações de cada doente para uma cada fruta foram divididas em três grupos: síndrome de alergia oral, anafilaxia e manifestações sistémicas na ausência de anafilaxia.

## **Análise estatística**

Para a apresentação dos dados recorreu-se ao uso de tabelas e gráficos, com os dados estatísticos antecidos de análise. A análise foi realizada através de estatística descritiva e inferencial, utilizando-se o software SPSS-24.0 (Statistical Package for the Social Sciences). Para a análise descritiva foram utilizados diversos parâmetros para a distribuição das variáveis, nomeadamente a frequência, percentagem, média e desvio-padrão. Para avaliar a significância estatística da incidência percentual de uma variável dicotómica, recorreu-se ao teste Binomial, que é utilizado para testar a ocorrência de uma, das duas realizações de uma variável dicotómica, isto é, para testar a proposição dessa ocorrência no total de ocorrências registadas.<sup>16</sup> Para avaliar a significância estatística da incidência percentual de três variáveis dicotómicas emparelhadas, recorreu-se ao teste Q de Cochran, que testa as proporções em duas ou mais do que duas populações de onde foram extraídas duas ou mais amostras emparelhadas.<sup>16</sup>

## **RESULTADOS**

### **Dados demográficos e características gerais da alergia a frutas**

Setenta e sete doentes (mediana 9 anos, 61% do sexo masculino) tinham alergia a frutas: 51 (66,23%) apenas a uma fruta e 26 (33,76%) a duas ou mais, totalizando 134 alergias. Foram identificadas alergias a 22 frutas, pertencentes a diferentes famílias botânicas: *Rosaceae* (pêssego, nectarina, alperce, maçã, pera, ameixa, cereja, framboesa, morango), *Actinidiaceae* (kiwi), *Musaceae* (banana), *Cucurbitaceae* (melão, meloa, melancia), *Rutaceae* (laranja, limão), *Lauraceae* (abacate), *Vitaceae* (uva), *Moraceae* (figo), *Passifloraceae* (maracujá, manga), *Bromeliaceae* (ananás). O gráfico 1 apresenta o número absoluto e as percentagens das alergias a frutas.

O doente com mais alergias registadas, era alérgico a 11 frutas (maçã, kiwi, pera, banana, uva, manga, melão, melancia, laranja, ananás e morango). Este doente tinha um teste *Prick* positivo para profilina. Tinha resultado negativo para os alergénios moleculares investigados (Mal d 1 da maçã e Act d 1, 2, 5 e 8 do kiwi) e todos os pólenes. Para todas as alergias manifestou SAO.

Dezanove doentes (24,68 %) encontravam-se sensibilizados a outras frutas além daquelas a que eram alérgicos. Foram apontadas 41 sensibilizações. Os principais frutos a que houve sensibilização foram o pêsego (6), kiwi (5), alperce (4) e maçã (4).

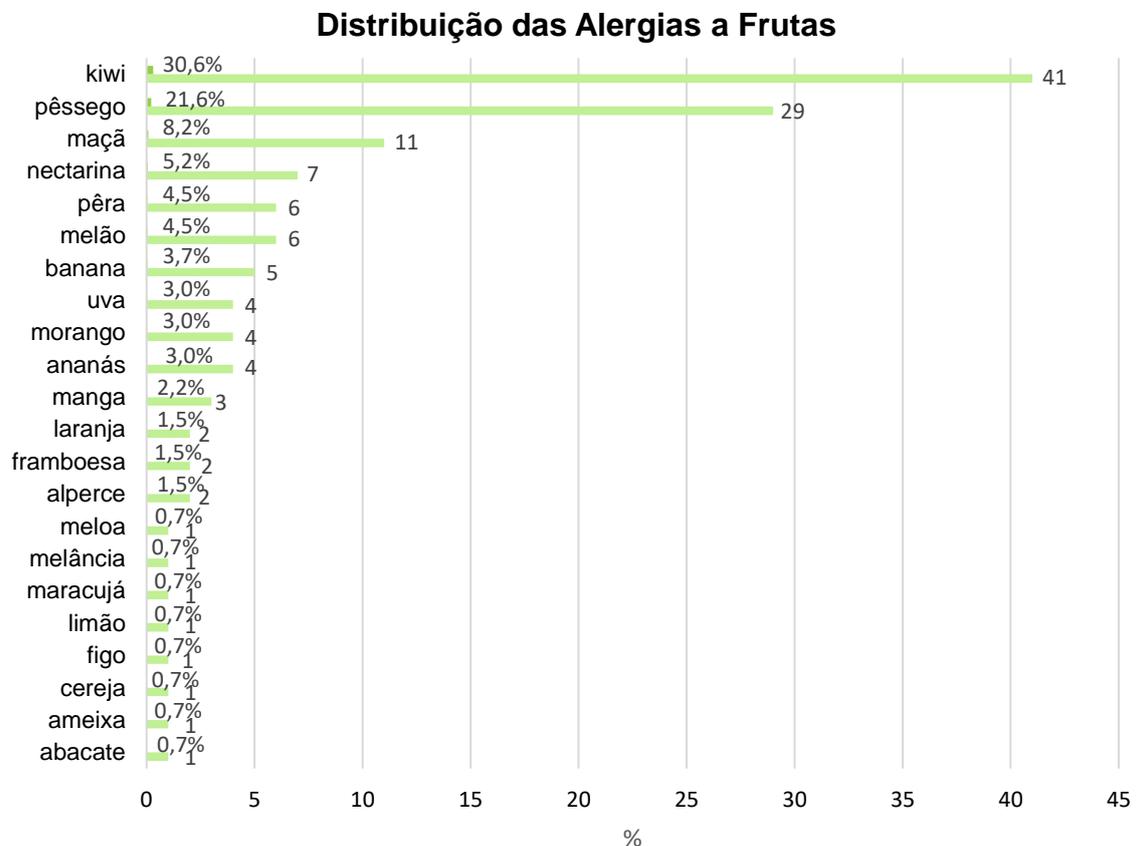


Gráfico 1- Número absoluto e percentagem das alergias a frutas em 77 doentes

No conjunto de todas as alergias a frutas (n=134), a manifestação mais frequente foi a síndrome de alergia oral (SAO) em 55 (41,04%), seguido de sintomas sistémicos em 48 (35,82%) e anafilaxia em 31 (23,13%). O limão e o pêsego tiveram a maior taxa indução de sintomas sistémicos (100%; 51,72% respetivamente), enquanto que o alperce, a framboesa e a nectarina tiveram a maior taxa de indução de anafilaxia (50%; 50%, 43% respetivamente). Sete frutas (cereja, figo, melo, melancia, ameixa, abacate e maracujá) foram os principais indutores de SAO (todas 100%). O gráfico 2 mostra as manifestações alérgicas para cada fruta.

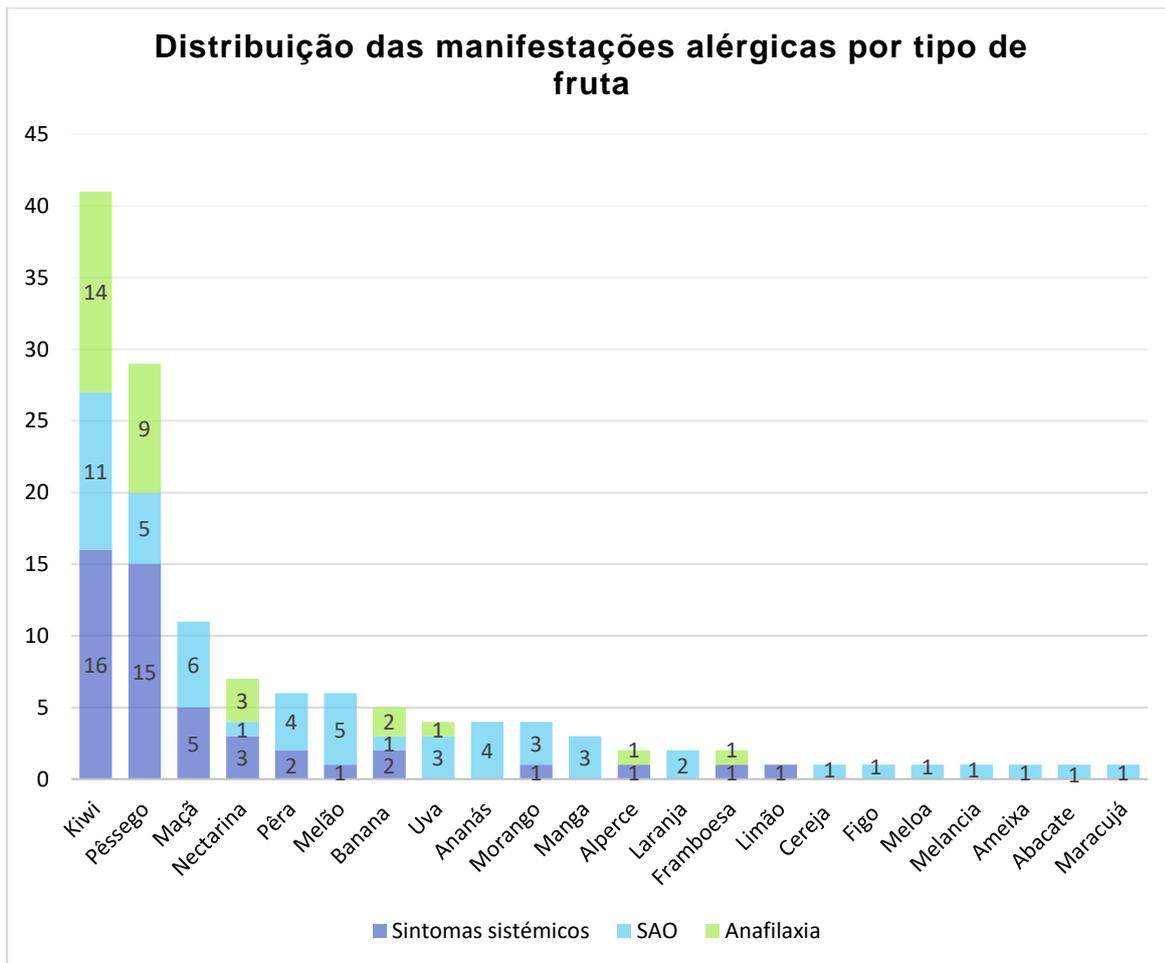


Gráfico 2 – Manifestações alérgicas por cada tipo de fruta

A mediana da idade da primeira reação alérgica foi de 4 anos (mínimo 1, máximo 16) e a média foi de 5,27 ( $\pm$  4,347 anos).

Quarenta e seis doentes (59,74 %) tinham rinite, 35 (45,45%) asma e 38 (49,35%) eczema atópico. Alergia/sensibilização a pólenes estava presente em 45 doentes (58,44%), dos quais 35 (77,77%) a pólenes de gramíneas, 23 (51,11%) a pólenes de árvores e 14 (31,11%) a pólenes de ervas.

## Caracterização das três alergias mais frequentes

As três alergias mais frequentes (kiwi, pêssigo, maçã) totalizam 81/134 alergias (60,44%). A mediana da 1ª reação foi 3 anos para kiwi, 4 para pêssigo e 12 anos para maçã. De acordo com o teste Q de Cochran, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas nas manifestações alérgicas para cada fruta (Tabela 1).

Tabela 1 – Manifestações clínicas de alergia a pêssigo, kiwi e maçã, pelo teste Q de Cochran

		Sim		Não		<i>p</i>
Alergia a Kiwi	Sintomas Sistémicos	16	39%	25	61%	0,629
	SAO	11	27%	30	73%	
	Anafilaxia	14	34%	27	66%	
Alergia a Pêssigo	Sintomas Sistémicos	15	37%	14	34%	0,073
	SAO	5	12%	24	59%	
	Anafilaxia	9	22%	20	49%	
Alergia a Maçã	Sintomas Sistémicos	5	12%	6	15%	0,060
	SAO	6	15%	5	12%	
	Anafilaxia	0	0%	11	27%	

A maioria dos doentes alérgicos ao Kiwi (76%) não tinha alergia/sensibilização aos pólenes ( $p=0,003$ ). Não houve diferenças estatisticamente significativas entre a alergia/sensibilização a pólenes e a alergia a maçã ou pêssigo (Tabela 2)

Tabela 2 - Relação entre alergia/sensibilização a pólenes e alergia a pêssigo, kiwi e maçã.

		Categoria	N	Proporção observada	Proporção de teste	<i>p</i>
Alergia a Pêssigo						
Alergia/sensibilização a pólenes	Grupo 1	Sim	11	42%	0,5	0,557
	Grupo 2	Não	25	58%		
	Total		26	100%		
Alergia a Kiwi						
Alergia/sensibilização a pólenes	Grupo 1	Sim	9	24%	0,5	0,003
	Grupo 2	Não	28	76%		
	Total		37	100%		
Alergia a Maçã						
Alergia/sensibilização a pólenes	Grupo 1	Sim	2	18%	0,5	0,065
	Grupo 2	Não	9	82%		
	Total		11	100%		

### Diagnóstico molecular nas três alergias mais frequentes (Kiwi, pêsego, maçã):

Nos doentes com alergia ao pêsego, kiwi e maçã, o diagnóstico alergológico molecular foi realizado a pelo menos 1 alérgico em 44 doentes: em 23/29 (79,31%) dos alérgicos a pêsego, em 15/41 (36,58%) alérgicos ao kiwi, e em 6/11 (54,54%) alérgicos a maçã. Observou-se ausência (TLPs, Kiwelina) ou baixa prevalência de alérgénios das famílias PR-10 (n=5) e profilinas (n=1) e um predomínio de alérgénios da família das nsLTP (n=22). Os alérgénios mais frequentes foram Pru p 3 (nsLTP), Act d1 (cisteína protease) e Mal d1 (PR-10) para pêsego, kiwi e maçã, respetivamente. Utilizou-se o teste binominal para avaliar a relação entre a positividade e negatividade de cada um dos alérgénios (Tabela 3).

Tabela 3 - Frequência de alérgénios moleculares em doentes com alergia a kiwi, pêsego e maçã (não inclui sensibilizações).

Alergia	Nº	Alérgénio	Família	Não investigado	Positivo	Negativo	p
Alergia a pêsego	29	<b>Pru p1</b>	PR-10	19	1	7	0,070
		<b>Pru p3</b>	nsLTP	3	22	2	<0,001
		<b>Pru p4</b>	Profilina	6	1	20	<0,001
		<b>Pru p7</b>	GRP	27	1	1	1,000
Alergia a kiwi	41	<b>Act d1</b>	Cisteína Protease	26	10	5	0,302
		<b>Act d2</b>	TLPs	26	0	15	<0,001
		<b>Act d5</b>	Kiwelina	26	0	15	<0,001
		<b>Act d8</b>	PR-10	26	1	14	0,001
Alergia a maçã	11	<b>Mal d1</b>	PR-10	5	3	3	1,000

TLPs- Proteína Tipo Taumatina; PR-10- Pathogen-Related Protein 10; GRP- Proteína regulada por giberelina; nsLTP- Proteínas de Transferência de Lípidos não específica

### Alergia ao Kiwi

Um doente tinha alergia simultaneamente Act d1 e Act d8. Em 5/15 doentes com diagnóstico alergológico molecular não foi identificada alergia a nenhum dos 4 alérgénios do kiwi estudados. Em 70% dos doentes alérgicos a Act d1 ocorreu anafilaxia ou sintomas sistémicos após exposição ao kiwi. Três doentes com alergias a outras frutas que não o kiwi, estavam sensibilizados a alérgénios do kiwi (dois a Act d2 e um a Act d8).

## Alergia ao pêssego

Dos 29 doentes alérgicos a pêssego, 23 (79,31%) foram avaliados para pelo menos 1 alergénio do pêssego. A maioria dos doentes era alérgico a Pru p3 (nsLTP). O SAO ocorreu apenas em 18% ( $p= 0,004$ ). Avaliaram-se as manifestações dos doentes alérgicos a pêssego e positivos para Pru p 3 com o teste binominal (Tabela 4)

Tabela 4 – Manifestações dos doentes alérgicos a pêssego e positivos para Pru p 3

Alergia a Pêssego e Pru p 3						
Manifestações	Grupos	Categoria	N	Proporção observada	Proporção de teste	<i>p</i>
Sintomas Sistémicos	Grupo 1	Sim	11	50%	0,5	1,000
	Grupo 2	Não	11	50%		
	Total		22	100%		
SAO	Grupo 1	Sim	4	18%	0,5	0,004
	Grupo 2	Não	18	82%		
	Total		22	100%		
Anafilaxia	Grupo 1	Sim	7	32%	0,5	0,134
	Grupo 2	Não	15	68%		
	Total		22	100%		

SAO- síndrome de alergia oral

## Alergia a maçã

Nenhum doente apresentou anafilaxia. Só 18% estavam sensibilizados a pólenes ( $p= 0,065$ ). Mal d 1 foi o único alergénio disponível para estudo. Estava presente em três dos seis doentes alérgicos. Quatro doentes estavam sensibilizados a maçã, um deles, a Mal d1.

## DISCUSSÃO

As frutas são uma causa cada vez mais frequente de alergia alimentar em todas as idades <sup>2</sup>. A maioria dos estudos sobre alergia a frutas foca-se numa única fruta ou numa determinada manifestação alérgica. <sup>17,18,19,20</sup> Poucos estudos caracterizaram a alergia a várias frutas simultaneamente, muito menos em idade pediátrica. Em Portugal, a prevalência de alergia a frutas em crianças foi superior a alergias alimentares clássicas como peixe e ovo <sup>6</sup>, sendo portanto relevante caracterizar melhor este grupo de alergias. O objetivo do presente estudo

foi identificar e caracterizar a alergia a diferentes frutas em doentes menores de 18 anos observados nos últimos 5 anos numa consulta de alergologia pediátrica.

Foram identificadas alergias a 22 frutas de 10 famílias diferentes em 77 doentes. A alergia ao Kiwi foi a mais frequente (30,6%) seguida das alergias ao pêssego e maçã. No global, as diversas espécies de frutas da família Rosaceae foram as mais frequentes (47% das reações alérgicas), tendo o pêssego, o maior contributo (21,6%). Resultados semelhantes foram encontrados noutros países<sup>21</sup>. Desde que foi descrita em 1981, a alergia ao kiwi tem sido observada com frequência crescente nas populações ocidentais<sup>22</sup> e asiáticas<sup>21</sup>.

Quanto às manifestações alérgicas, o SAO foi a manifestação mais frequente, mas reações graves e potencialmente fatais ocorreram em 23,13%. O alperce, a framboesa e a nectarina foram as frutas com a maior taxa de indução de anafilaxia, enquanto que sete frutas (cereja, figo, meloa, melancia, ameixa, abacate e maracujá) foram os principais indutores de SAO (todas 100%), no entanto o reduzido número de doentes com estas alergias não permite extrapolar estes resultados.

Um achado importante deste estudo foi a idade precoce da primeira reação alérgica que ocorreu em metade dos doentes até aos 4 anos de idade. A maioria dos estudos refere que a AA a alimentos vegetais é mais comum em crianças mais velhas e adultos.<sup>3,4</sup> Uma possível explicação é a provável elevada prevalência de doentes alérgicos a Pru p3 (nsLTP) e Act d1 (cisteína protease) nas duas alergias a frutas mais frequentes (Kiwi e pêssego). Estes alergénios, pelas suas características, sensibilizam por via gastrointestinal, sendo independentes da sensibilização a pólenes, que ocorre tendencialmente em crianças mais velhas. Um estudo europeu em crianças entre 7-10 anos também concluiu que a sensibilização a pêssego, maçã e kiwi, no Mediterrâneo é mais provável de resultar de sensibilização primária e, em parte, por meio nsLTP.<sup>23</sup> Neste ponto convém lembrar que muitas das outras frutas causadoras de alergia contêm alergénios da família das nsLTPs mas que não estão disponíveis para análise. É o caso do alergénio Mal d 3 da maçã (nsLTP) ou Pru ar 3 (nsLTP) do alperce ou ainda da nectarina (variante do pêssego) que partilha os mesmos alergénios do pêssego. Por este motivo acreditamos que mais doentes estarão sensibilizados a nsLTPs para além dos que observámos. A actinidina (Act d 1) é também considerada um marcador de monossensibilização ao Kiwi, uma vez que não há registo de reatividade cruzada com pólenes, sendo a via de sensibilização primária a via oral.<sup>22</sup>

Na alergia ao pêssego, destaca-se a elevada prevalência de alergia a Pru p3 (nsLTP do pêssego) ( $p < 0,001$ ) e a baixa prevalência de Pru p4 (Profilina) ( $p < 0,001$ ). Perfil semelhante foi observado noutros estudos sobre alergia ao pêssego no sul da Europa.<sup>18</sup> Na análise dos doentes com alergia a pêssego e positivos para Pru p 3, apenas 18% apresentaram SAO ( $n=4$ ;  $p=0,004$ ). O Pru p 3 pertence à família das LTPs, alergénios estáveis e mais resistentes ao calor e à digestão enzimática, pelo que se espera que os doentes positivos a Pru p 3 tenham reações mais sistémicas ao invés de sintomas limitados à cavidade oral, o que corrobora o resultado. IgE específica de Pru p7 foi positiva em um dos dois casos em que foi avaliada. Pru p7 do pêssego foi o primeiro alergénio identificado da família das GRPs em 2008<sup>15</sup>. As características da alergia a GRPs das frutas incluem reações graves e alergias a múltiplas frutas. Tal como descrito na literatura, o doente teve reação grave (anafilaxia) estava também sensibilizado a outras frutas (nectarina e ananás). Só recentemente IgE a Pru p7 foi disponibilizada. Acreditamos que mais doentes alérgicos ao pêssego sejam positivos a Pru p7.

A relação entre polinose e alergia a frutas foi analisada nos doentes com as três alergias mais frequentes. A maioria não tinha alergia/sensibilização a pólenes, sendo esta ausência estatisticamente significativa na alergia ao kiwi ( $p=0,003$ ). Em 2004, um estudo que caracterizou a alergia a kiwi numa grande amostra de crianças e adultos, concluiu que a manifestação mais frequente foi o SAO<sup>24</sup>. No nosso estudo o SAO foi pouco prevalente nas duas alergias mais frequentes (pêssego 12% e kiwi 27%). Este dado é justificado pela baixa prevalência de alergia/sensibilização a pólenes. A baixa prevalência de polinose e de SAO observada nos doentes alérgicos a kiwi e a pêssego corroboram a ideia de que a maioria são sensibilizados precocemente por via oral e têm risco de alergia grave.

## **CONCLUSÕES**

As reações alérgicas IgE mediadas a frutas podem ser causadas por uma enorme variedade de frutas e sintomas sistémicos e anafilaxia são comuns. A alergia/sensibilização a pólenes não foi a principal causa de alergia nas duas alergias mais frequentes (kiwi e pêssego).

## **Limitações do estudo**

A ausência de estudo alergológico molecular em vários doentes dificultou a interpretação dos resultados. O número pequeno de doentes alérgicos a algumas frutas não permitiu extrapolar alguns resultados.

## **AGRADECIMENTOS**

Aos meus orientadores. À Doutora Sónia Lemos, por ter embarcado neste desafio com toda a prontidão e disponibilidade. Pela sua orientação e total apoio ao longo destes meses. Ao Professor Doutor Jorge Saraiva, pela orientação, disponibilidade e atenção aos detalhes.

À minha família. À avó Bé, aos meus pais, tio João, tia Sílvia, Bernardo, Inês e Mafalda, sem os quais esta conquista não teria sido possível.

Ao Pedro, pelo apoio e incentivo ao longo dos últimos 6 anos.

Às minhas amigas, pela partilha dos altos e baixos dos últimos anos e pela entreeajuda ao longo do curso.

## REFERÊNCIAS

1. Hassan AKG, Venkatesh YP. An overview of fruit allergy and the causative allergens. *European Annals of Allergy and Clinical Immunology*. 2015;47(6):180–7.
2. Skypala I, Venter C. Food Hypersensitivity: Diagnosing and Managing Food Allergies and Intolerance. *Food Hypersensitivity: Diagnosing and Managing Food Allergies and Intolerance*. Blackwell Publishing; 2009. 147–166 p.
3. Betancor D, Gomez-Lopez A, Villalobos-Vilda C, Nuñez-Borque E, Fernández-Bravo S, De las Heras Gozalo M, et al. LTP Allergy Follow-Up Study: Development of Allergy to New Plant Foods 10 Years Later. *Nutrients*. 2021 Jun 24;13(7):2165.
4. Fernández-Rivas M, Benito C, González-Mancebo E, Dolores Alonso Díaz de Durana M. Allergies to fruits and vegetables. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2008 Dec;19(8):675–81.
5. Eurostat. Do you eat fruit and vegetables daily? - Product - Eurostat. 2019;1–3. Available from: <https://ec.europa.eu/eurostat/web/products-eurostat-news/-/DDN-20190401-1>
6. Jorge A, Soares E, Sarinho E, Lorente F, Gama J, Taborda-Barata L. Prevalence and clinical features of adverse food reactions in Portuguese children. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. 2017 Dec 6;13(1):40.
7. Gaspar Â, Santos N, Faria E, Pereira AM, Gomes E, Câmara R, et al. Anaphylaxis in children and adolescents: The Portuguese Anaphylaxis Registry. Sampson H, editor. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2021 Aug 18;32(6):1278–86.
8. Fernández-Rivas M, Asero R. Which Foods Cause Food Allergy and How Is Food Allergy Treated? In: *Risk Management for Food Allergy*. Elsevier; 2014. p. 25–43.
9. Bublin M, Radauer C, Knulst A, Wagner S, Scheiner O, Mackie AR, et al. Effects of gastrointestinal digestion and heating on the allergenicity of the kiwi allergens Act d 1, actinidin, and Act d 2, a thaumatin-like protein. *Molecular nutrition & food research*. 2008 Oct;52(10):1130–9.
10. Lipp T, Acar Şahin A, Aggelidis X, Arasi S, Barbalace A, Bourgoin A, et al. Heterogeneity of pollen food allergy syndrome in seven Southern European countries: The @IT.2020 multicenter study. *Allergy*. 2021 Oct 18;76(10):3041–52.
11. Carlson G, Coop C. Pollen food allergy syndrome (PFAS): A review of current available literature. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2019 Oct;123(4):359–65.
12. Fernandez-Rivas M. Peach allergy: different clinical profiles across Europe. *Clinical and Translational Allergy*. 2011 Dec 12;1(S1):S58.
13. Zuidmeer L, van Ree R. Lipid transfer protein allergy: primary food allergy or

- pollen/food syndrome in some cases. *Current Opinion in Allergy & Clinical Immunology*. 2007 Jun;7(3):269–73.
14. FERNANDEZRIVAS M, VANREE R, CUEVAS M. Allergy to fruits without related pollinosis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1997 Dec;100(6):728–33.
  15. Inomata N. Gibberellin-regulated protein allergy: Clinical features and cross-reactivity. *Allergology International*. 2020;69(1):11–8.
  16. Maroco J. *Análise Estatística: Com o SPSS Statistics. Analise estatistica com SPSS*. Lisboa; 2014.
  17. Alemán A, Sastre J, Quirce S, De Las Heras M, Carnés J, Fernández-Caldas E, et al. Allergy to kiwi: A double-blind, placebo-controlled food challenge study in patients from a birch-free area. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2004;113(3):543–50.
  18. Boyano-Martínez T, Pedrosa M, Belver T, Quirce S, García-Ara C. Peach allergy in spanish children: tolerance to the pulp and molecular sensitization profile. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2013 Mar;24(2):168–72.
  19. Siekierzynska A, Piasecka-Kwiatkowska D, Myszka A, Burzynska M, Sozanska B, Sozanski T. Apple allergy: Causes and factors influencing fruits allergenic properties—Review. *Clinical and Translational Allergy*. 2021 Jun 2;11(4).
  20. Kiguchi T, Yamamoto-Hanada K, Saito-Abe M, Sato M, Irahara M, Ogita H, et al. Pollen-food allergy syndrome and component sensitization in adolescents: A Japanese population-based study. Xie L, editor. *PLOS ONE*. 2021 Apr 14;16(4):e0249649.
  21. Takemura Y, Takaoka Y, Arima T, Masumi H, Yamasaki K, Nagai M, et al. Association between fruit and vegetable allergies and pollen-food allergy syndrome in Japanese children: a multicenter cross-sectional case series. *Asia Pacific Allergy*. 2020;10(1):1–10.
  22. Popovic M, Grozdanovic M, Gavrovic-Jankulovic M. Kiwifruit as a food allergen source. *Journal of the Serbian Chemical Society*. 2013;78(3):333–52.
  23. Lyons SA, Clausen M, Knulst AC, Ballmer-Weber BK, Fernandez-Rivas M, Barreales L, et al. Prevalence of Food Sensitization and Food Allergy in Children Across Europe. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2020 Sep;8(8):2736-2746.e9.
  24. Lucas JSA, Grimshaw KEC, Collins K, Warner JO, Hourihane JOB. Kiwi fruit is a significant allergen and is associated with differing patterns of reactivity in children and adults. *Clinical Experimental Allergy*. 2004 Jul;34(7):1115–21.