

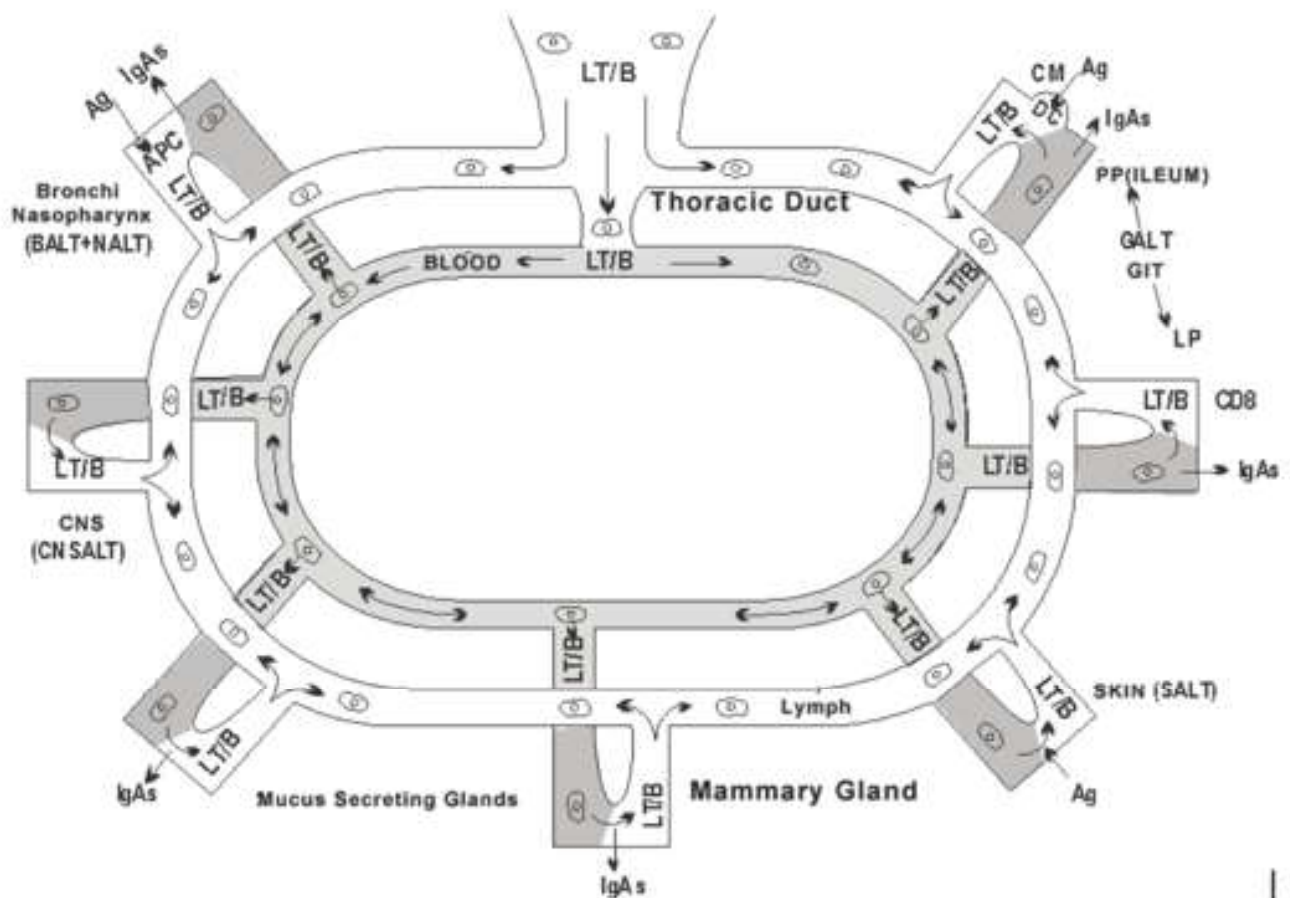
Journal of FOOD ALLERGY

Official Journal of the Brazilian Society of Food Allergy

Printed Version ISSN 2238-0752

Journal of Food Allergy - Dezembro 2012 - Volume 1 - Número 4

IMUNOLOGIA DO DESENVOLVIMENTO



EDITORIAL

Revista Oficial da Sociedade Brasileira de Alergia Alimentar - SBAA

EDITOR-CHEFE

Prof. Dr. Aderbal Sabrá
Universidade Unigrario, Rio de Janeiro, Brasil

EDITORES CONSULTORES

Katie Allen

University of Melbourne, Melbourne, Australia

Jaime Ramirez Mayans

Instituto Nacional de Pediatría, S.S, Mexico

Joseph A. Bellanti

Georgetown University Medical Center, USA

Jorge Amil Dias

Centro Hospitalar S. Joao, Portugal

Jorge Kalil

School of Medicine USP and
Instituto Butantan, São Paulo, Brazil

Giuseppe Iacono

Di Cristina Hospital, Italy

Glenn Furuta

Univ. of Colorado Denver School of Medicine,
USA

Olivier Goulet

University of Paris 5 René Descartes, Paris, France

John Walker-Smith

Emeritus Prof of Paediatric Gastroenterology
University of London, Londo, United Kingdom

Marcello Barcinski

FIOCRUZ, Rio de Janeiro, Brazil

Mauro Batista Morais

Paulista School of Medicine, Sao Paulo, Brazil

Simon Murch

Warwick Medical School, United Kingdom

Annamaria Staiano

University of Naples, Federico II, Italy

Maria Del Carmen Toca

University of Buenos Aires, Argentina

Neil Shah

Great Ormond Street Hospital
Institute of Child Health
University College London, United Kingdom

Harland Winter

Harvard Medical School, USA

Journal of Food Allergy

Address: Visconde de Piraja, 330 / 311, 22410-001, Rio de Janeiro, Brazil

Telephone: + 55 21 2513-2161

E-mail: contact@journaloffoodallergy.com

Website: www.journaloffoodallergy.com



CONTEÚDO

Comentário do Editor Aderbal Sabrá.....	369
IMUNOLOGIA DO DESENVOLVIMENTO.....	370

COMENTÁRIO DO EDITOR

O Journal of Food Allergy tem como objetivo primordial publicar artigos originais e de revisão sobre temas da alergia alimentar.

Considerando a escassez de artigos na literatura contemporânea que sistematizam grandes temas sobre a alergia alimentar, este conselho editorial, em trabalho conjunto com a Sociedade Brasileira de Alergia Alimentar, SBAA, adquiriu os direitos de reprodução dos capítulos do livro “Manual da Alergia Alimentar” do Prof. Aderbal Sabrá, de sua segunda edição.

Do volume 1 número 4, de 2012, até o volume 3 número 4, de 2014, apresentamos todas as causas clínicas de alergia alimentar, como aparecem nos respectivos capítulos da segunda edição do livro do Prof Sabra. Deste modo oferecemos aos nossos leitores a totalidade dos temas clínicos que permeiam a alergia alimentar, vistos sob o prisma de uma das maiores autoridades no tema. Em verdade o livro do Prof Aderbal Sabra é único no Mundo, pois não temos hoje nada semelhante na literatura mundial. Na verdade carecemos de especialistas neste tema Alergia Alimentar. Este simples fato justifica a posição de vanguarda tomada pelo conselho editorial do JFA ao solicitar e receber do Prof Aderbal Sabra autorização para expor seus conhecimentos, já publicados e expressos em seu livro, à classe médica internacional.

A primeira parte da segunda edição do livro do Prof Sabra, aquela que descreve os aspectos epidemiológicos e a fisiopatologia da Alergia Alimentar, não apareceram ainda nas páginas do JFA, pois apresentamos até então apenas as doenças que se relacionam com a Alergia Alimentar.

Farta correspondência chegou às nossas mãos desde então, reclamando que apresentássemos os capítulos restantes pois faltam na literatura disponível, trabalhos que sistematizem os aspectos fisiopatológicos da Alergia Alimentar.

JFA está feliz em poder atender aos pedidos de seus leitores e novamente, com aquiescência do autor, Prof Aderbal Sabra, publicar a partir de hoje, em seu primeiro número de 2017, volume 6, nos números de 1 a 4, os capítulos do livro que não foram publicados, todos voltados para o entendimento das bases fisiológicas e patológicas que levam à Alergia Alimentar.

Sequencialmente serão apresentados os temas: 1- Imunologia do desenvolvimento no volume 6 número 1; 2-Imunopatologia Gastrointestinal no volume 6 número 2; 3-Influência do meio ambiente na maturação imunológica- A hipótese higiênica no volume 6 número 3 e 4-Imunopatologia da resposta Th1 e Th2 no volume 6 número 4, encerrando assim uma ampla revisão do tema Alergia Alimentar de autoria do prof Aderbal Sabra.

Aderbal Sabra, MD, PhD
Editor-Chefe
Journal of Food Allergy

IMUNOLOGIA DO DESENVOLVIMENTO

Aderbal Sabra1

1. INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas têm-se observado um aumento significativo de pacientes apresentando doenças alérgicas, particularmente na população pediátrica. Concomitantemente, têm havido uma inserção de novos e mais potentes medicamentos com uma eficácia muito maior em relação aos anteriormente disponíveis, o que provoca uma diminuição na morbidade e na mortalidade destas doenças. No entanto a incidência e a prevalência destas doenças são crescentes.

A explicação para este aumento têm sido abordada por muitos autores como secundária a uma susceptibilidade genética, associada aos novos alérgenos ambientais e às viroses respiratórias. Neste sentido, o período de lactância e o período pré-escolar são particularmente importantes, pois nestes momentos da vida, o sistema imune encontra-se em processo de maturação e o contato com estes fatores interfere na imunomodulação. Por este motivo, torna-se fundamental a compreensão de como o sistema imune se altera com o avançar da infância.

2. O DESENVOLVIMENTO DOS MACRÓFAGOS E DOS LINFÓCITOS T E B

No homem, assim como em todos os mamíferos, o sistema imune, inato (não-específico) e adaptativo (específico), é simultaneamente produzido pelo sistema hematopoiético no mesodermo, por volta da 3ª a 4ª semanas de gestação. Por volta da 5ª a 6ª semana gestacional, o fígado é o responsável pela produção; até que na 11ª a 12ª semanas o timo e a medula óssea tornam-se os principais órgãos com função imunológica intra-útero. O timo torna-se o responsável pela imunidade celular, produzindo os linfócitos T tímico-dependentes, enquanto a medula óssea responsabiliza-se pela imunidade humoral, produzindo os linfócitos B. Paralelamente a estes eventos ocorre a maturação das células apresentadoras de antígeno, dentre as quais podemos incluir os macrófagos e as células dendríticas, que juntas ao linfócito B, serão responsáveis pela apresentação do antígeno aos linfócitos T e B. Este processo de apresentação de antígeno é facilitado pela participação de moléculas receptoras de superfície denominadas Complexo Maior de Histocompatibilidade de classe I ou classe II (Major Histocompatibility Complex - MHC I ou MHC II).

Os linfócitos T se subdividem em dois grandes sub-grupos: um grupo representado pelos linfócitos CD4 ou T helper, que facilitam a interação T-T e T-B e outro grupo representado pelos linfócitos CD8 ou citotóxicos que suprimem as interações T-T e T-B, além de serem os responsáveis pela destruição de células invasoras, como as células virais. O linfócito T CD4 pode ser ainda subdividido em Th1 (responsável pela imunidade celular) e em Th2 (responsável pela imunidade humoral). Os linfócitos T CD4 Th1 são caracterizados pela produção prevalente de IL-2, IFN-gama e TNF-beta. Em contraste, os linfócitos T CD4 Th2 se caracterizam pela prevalente produção de IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13.

A relação Th1/Th2 vai sofrendo alterações conforme o crescimento e o desenvolvimento da criança (vide gráficos 1 e 2).

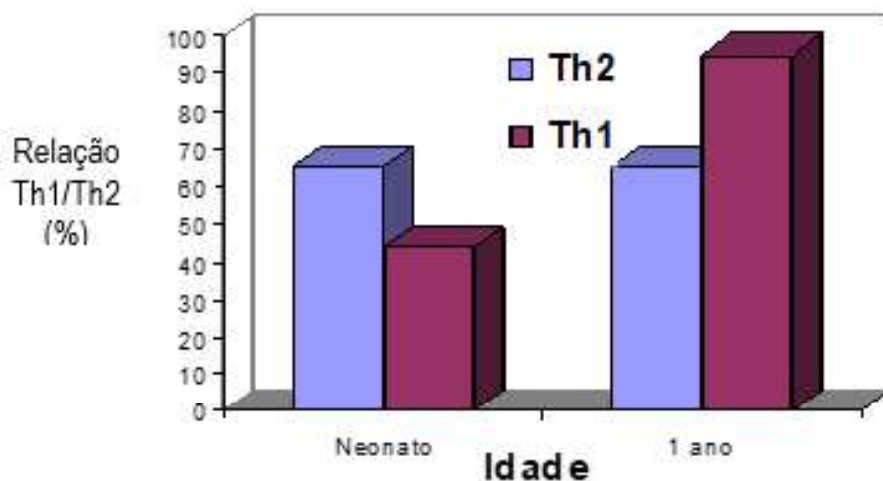


GRÁFICO 1. RELAÇÃO TH1/TH2 NO DESENVOLVIMENTO NORMAL

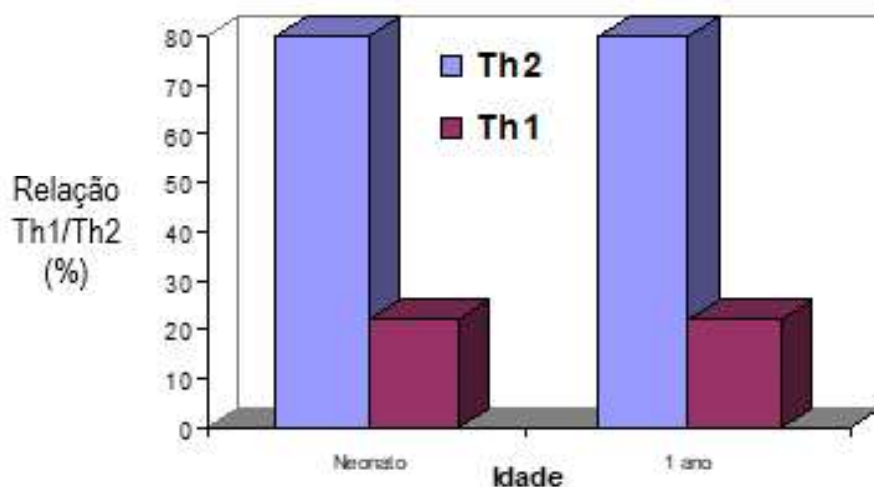


GRÁFICO 2. RELAÇÃO TH1/TH2 NO PACIENTE ALÉRGICO

3. GENÉTICA, DETERMINANTES AMBIENTAIS OU SENSIBILIZAÇÃO ALERGÊNICA

A expressão do fenótipo alérgico depende de dois grandes fatores: uma predisposição genética e uma interação ambiental associada à capacidade biológica de desenvolver alergia. O padrão de herança alérgica é complexo e poligênico. A alteração pode estar localizada em múltiplos genes e esta pode ser diferente em cada indivíduo.

O principal marco biológico do indivíduo atópico é o aumento da habilidade dos seus linfócitos B em produzir anticorpos IgE em resposta a certos grupos de antígenos ambientais (alérgenos) que ativam o sistema imune através da inalação, ingestão ou penetração na pele. Após o reconhecimento destes alérgenos pelos anticorpos IgE alérgeno-específicos, dispostos na superfície dos mastócitos e dos basófilos, ocorre a liberação

de mediadores ativos (leucotrienos, fatores quimiotáticos e citocinas) que desencadeiam a cascata alérgica responsável pelas manifestações clínicas da doença alérgica. As superfícies do trato respiratório superior e inferior, assim como o trato gastrointestinal são continuamente expostas a uma série de alérgenos e antígenos patogênicos e não-patogênicos os quais têm um potencial de induzir respostas inflamatórias crônicas com participação dos linfócitos no órgão afetado. Para prevenir este acontecimento, o indivíduo deve desenvolver uma série de mecanismos que induzem à imunidade celular e à tolerância imunológica.

Os tecidos linfóides associados à mucosa (Mucosal Associated Lymphoid Tissue – MALT) são considerados os atores para uma possível explicação do desenvolvimento do processo inflamatório. Nestes locais haveria a penetração de determinados antígenos que geram a cascata imunológica. Estes tecidos estão presentes na mucosa nasal, na mucosa brônquica, no trato gastrointestinal e na pele. Em muitos destes locais existem anticorpos IgA e IgAs (Imunoglobulina A Secretora) capazes de induzir resposta imunológica do tipo humoral, que confere uma barreira protetora minimizando a penetração de antígenos através do epitélio e prevenindo a sensibilização imunológica. Na Tabela 1 correlacionamos as desordens clínicas com o Sistema MALT e com os órgãos afetados.

Sistema MALT	Órgão Alvo	Doenças Alérgicas
NALT	Mucosa Nasal	Rinite Alérgica
BALT	Trato Respiratório	Asma
GALT	Trato Gastrointestinal	Hiperssensibilidade Gastrointestinal Imediata
SALT	Pele	Urticária Aguda; dermatite Atópica

TABELA 1. DOENÇAS ALÉRGICAS MANIFESTADAS DE ACORDO COM O SISTEMA MALT E OS ÓRGÃOS AFETADOS.

NALT = Tecido Linfóide Associado à Mucosa Nasal; BALT = Tecido Linfóide Associado à Mucosa Brônquica; GALT = Tecido Linfóide Associado à Mucosa Gastrointestinal; SALT = Tecido Linfóide Associado à Pele

4. MATURAÇÃO FETAL E PÓS-NATAL DO LINFÓCITO T E DA FUNÇÃO SISTÊMICA TH1/TH2

No nascimento e na tenra infância, a capacidade funcional da imunidade adaptativa está diminuída. Isto é atribuído às deficiências do linfócito T, causadas pela imaturidade da célula, e pelas deficiências no compartimento das Células Apresentadoras de Antígeno (Antigen-Presenting Cell – APC) que são responsáveis pela ativação dos linfócitos. A quantidade de linfócitos T circulantes é relativamente maior nesta fase da vida quando comparada com a vida adulta, no entanto estes linfócitos expressam marcadores de superfície característicos de linfócitos recentemente emigrantes do timo, que são extremamente imaturos no sentido de promover tolerância. Estes linfócitos T imaturos são altamente susceptíveis à apoptose, além disso, a capacidade de ativação dos seus receptores (T-Cell Receptor – TCR) está reduzida e eles são facilmente induzidos a anergia após a estimulação, fato este que corrobora na redução da capacidade global de produzir citocinas. Estes fatores acabam dificultando a sinalização dos linfócitos T helper e dos linfócitos B, o que minimiza a produção de anticorpos e consequentemente a citólise da célula invasora.

Outra consequência indireta da imaturidade dos linfócitos T causada pela baixa produção de citocinas, e neste caso da citocina IL-12, é um desvio na relação Th1/Th2 com predominância da subclasse Th2, isto porque a expressão desta citocina é o fator responsável pela criação de um ambiente propício para o desenvolvimento da resposta Th1. Associadamente há uma alteração na responsividade a IL-12 secretada e uma hiperrespon-

sividade a IL-4 que gera uma resposta Th2. Entretanto, a diminuição da função Th1 durante a gravidez é uma manobra que beneficia a sobrevivência do feto na sua vida intra-uterina, pois evita a resposta inflamatória da imunidade celular e o reconhecimento imunológico do feto como um “grande antígeno” por veicular material genético de origem paterna, considerado non-self pelo sistema imune da mãe.

Depois do nascimento e nos primeiros meses de vida, a criança continua a se apresentar imunologicamente como Th2, e a aquisição de níveis normais de Th1 acontece plenamente em torno do final do primeiro ano. Este momento é extremamente variável de indivíduo para indivíduo. Em contrapartida, algumas crianças continuam a apresentar um perfil Th2 com um atraso na aquisição do perfil Th1. Isto promove importantes seqüelas para vida destas crianças que incluem a redução da capacidade de responder às vacinas (vacina contra difteria, tétano, pertussis acelular, pneumocócica e a BCG), o aumento da susceptibilidade às infecções virais do trato respiratório superior, principalmente as causadas pelo Vírus Sincicial Respiratório (VSR) e seus subseqüentes espectros do trato respiratório inferior e o aumento da susceptibilidade à alergia.

Um outro fator que influencia, explica o aumento da prevalência das doenças alérgicas principalmente nos países desenvolvidos, têm seu embasamento na “hipótese higiênica”. Esta hipótese baseia-se na teoria de que o aprimoramento das condições de saneamento básico, a menor exposição a patógenos bacterianos, a diminuição no número de membros da família, imposta pela sociedade capitalista, a preocupação excessiva com a limpeza do ambiente, prejudicam o desenvolvimento da resposta Th1, que depende, dentre outros aspectos, destes fatores. Com isto, há uma perpetuação da resposta Th2 e o favorecimento ao desenvolvimento das doenças alérgicas.

O fato é que o feto desenvolve-se intra-útero comportando-se imunologicamente como Th2, e isto propicia uma tolerância que permite a continuação da gravidez. O benefício inquestionável deste comportamento intra-útero pode se tornar um grande problema durante o período neonatal imediato e à lactância, devido à vulnerabilidade orgânica ao desenvolvimento de doenças alérgicas, uma vez que as respostas imunológicas a qualquer estímulo serão coordenadas por esta via. O conhecimento desta situação transitória de responder Th2 obriga-nos a medidas preventivas quanto ao desenvolvimento deste braço da resposta imunológica.

Dentre estas medidas protetoras destacamos:

- Aleitamento materno exclusivo;
- Proteção ambiental sem sobrecarga de alérgenos, evitando-se contudo o excesso de higiene;
- Proteção das vias aéreas evitando a exposição precoce do lactente ao VSR ou a outra qualquer infecção respiratória;
- Proteção do trato digestivo evitando proteínas non-self até que ocorra a maturação dos processos digestivo-absortivos;
- Proteção da pele evitando higiene excessiva com substâncias alergênicas;
- Proteção do SNC evitando imunizações com imunizantes neurotrópicos;
- Permitir que se estabeleça uma flora bacteriana entérica saprófita estimulando o aleitamento materno.

Com todas estas medidas, o sistema imune da criança pode reagir de forma adversa e responder, por exemplo, com alergia ao leite materno provocando um quadro de enterite ou colite, mesmo com a criança em aleitamento materno exclusivo. Nestas circunstâncias fica evidente que estão fora do nosso controle determinantes genéticos e interações não conhecidas do binômio mãe gestante-feto. É muito importante que reconheçamos nossas limitações, mas prevenir dentro do que se conhece hoje da imunologia da relação mãe-filho-ambiente é atitude mandatária.

REFERÊNCIAS

- Adkins B. Development of neonatal Th1/Th2 function. *Int Rev Immunol* 2000; 19:157-171.
- Bellantini JA, Malka-Rais J, Sabra A, et al. Developmental immunology: clinical application to allergy-immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 90(suppl 3):2-6.
- Calado RT, Garcia AB, Falcão RP. Age-related changes of immuno-phenotypically immature lymphocytes in normal human peripheral blood. *Cytometry* 1999; 38:133-7.
- Chalmers IMH, Janossy J, Contreras M, et al. Intracellular cytokine pro-file of cord and adult blood lymphocytes. *Blood* 1998; 92:11-8.
- Comans-Bitter WM, de Groot R, van den Beemd R, et al. Immunopheno-typing of blood lymphocytes in childhood. Reference values for lym-phocytes subpopulations. *J Pediatr* 1997; 130:388-93.
- de Vries E, de Bruin-Versteeg S, Comans-Bitter WM, et al. Longitudinal survey of lymphocyte subpopulations in the first year of life. *Pediatr Res* 2000; 47:528-37.
- Griffithis-Chu S, Patterson JAK, Berger CL, et al. Characterization of immature T cell subpopulations in neonatal blood. *Blood* 1984; 64:296-300.
- Hassan J, O'Neill S, O'Neill LAJ, et al. Signalling via CD28 of human naive neonatal T lymphocytes. *Clin Exp Immunol* 1995; 102:192-8.
- Holt PG, Clough JB, Holt BJ, et al. Genetic "risk" for atopy is associated with delayed postnatal maturation of T-cell competence. *Clin Exp Allergy* 1992; 22:1093-99.
- Holt PG, Upham JW, Sly PD. Contemporaneous maturation of immuno-logic and respiratory functions during early childhood: Implications for development of asthma prevention strategies. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116:16-24.
- Takahashi N, Imanishi K, Nishida H, et al. Evidence for immunologic immaturity of cord blood T cells. *J Immunol* 1995; 155:5213-9.
- Upham JW, Lee PT, Holt BJ, et al. Development of interleukin-12-producing capacity throughout childhood. *Infect Immun* 2002; 70:6583-8.