

PATIENT-CENTERED DUPILUMAB DOSING REGIMEN LEADS TO SUCCESSFUL DOSE REDUCTION IN PERSISTENTLY CONTROLLED ATOPIC DERMATITIS

Spekhorst LS, Bakker D, Drylewicz J, Rispens T, Loeff F, Boesjes CM, et al.

Allergy 2022 Jul 15. doi: 10.1111/all.15439. Epub ahead of print

Introdução: Não estão disponíveis estudos de vida-real sobre diferentes posologias de tratamento com dupilumab em doentes com dermite atópica (DA) controlada. O objetivo deste estudo foi avaliar diferentes esquemas posológicos de dupilumab, *patient-centered*, em doentes com DA controlada.

Métodos: Foram incluídos noventa doentes adultos com DA, selecionados a partir do registo prospetivo *BioDay*, com base em diferentes intervalos de administração, predefinidos de acordo com um regime *patient-centered*. Os doentes incluídos no Grupo A (n=30) mantiveram a posologia habitual (300mg 2/2 semanas) os doentes incluídos no grupo B (n=30) aumentaram o intervalo entre administrações em 50% (300mg 4/4 semanas) e os doentes incluídos no grupo C (n=30) aumentaram o intervalo entre administrações entre 66%–75% (300mg, cada 6-8 semanas).

Resultados: A pontuação do questionário de gravidade não variou significativamente em nenhum dos grupos. Nos grupos B e C, o prurido, avaliado por Numeric Rating Scale, apresentou um aumento significativo, transitório, apesar de ter permanecido baixo (mediana≤4). Os níveis medianos de dupilumab permaneceram estáveis no grupo A e apresentaram uma diminuição nos grupos

B e C (24,1mg/L [IQR=17,1–45,6]; 12,5mg/L [IQR=1,7–22,3]) em comparação com o grupo A (88,2mg/L [IQR=67,1–123,0, p<0,001]). Os níveis séricos de biomarcadores de gravidade da doença (CCL17/CCL18) mantiveram-se baixos em todos os grupos.

Conclusões: A redução da dose de dupilumab, através da utilização de esquemas posológicos *patient-centered*, foi bem-sucedida num subgrupo de doentes com DA controlada.

Comentário: A dermite atópica (DA) é uma doença inflamatória crónica da pele associada a elevada morbilidade, cujo controlo é possível, na maioria dos casos, através da utilização de tratamentos tópicos. Nos casos refratários/de maior gravidade poderá estar indicado o tratamento com dupilumab, um anticorpo monoclonal que se associa a melhoria significativa dos questionários de gravidade e de qualidade de vida. No entanto, existem poucos dados disponíveis relativos à redução de dose em doentes com doença controlada.

Os autores apresentam um estudo de coorte observacional onde avaliam o efeito de diferentes posologias de dupilumab, *patient-centered*, em doentes com DA controlada (EASI≤7, durante pelo menos seis meses) após 52 semanas de tratamento. Os esquemas posológicos foram propostos de acordo com o conhecimento em outras doenças reumatológicas e cutâneas. Este trabalho mostra que a redução da dose de dupilumab é possível num subgrupo de doentes com DA controlada sem impacto significativo no controlo da doença, não suportando os resultados obtidos no estudo *SOLO-continue*. Os autores justificam esta discrepância de resultados ao momento mais precoce e maior rapidez da redução de dose de dupilumab no estudo *SOLO-continue*.

A interrupção/redução de dose de tratamento com um anticorpo monoclonal, independentemente da patologia, é sempre uma decisão difícil e complexa para o médico. No entanto, além do elevado custo, os anticorpos monoclonais não são isentos de efeitos adversos, devendo a necessidade da continuação da sua utilização e respetiva posologia serem criteriosamente revistas em cada avaliação. Assim, são necessários mais estudos para suportar estes esquemas posológicos que, pelo menos em alguns doentes, parecem possibilitar a redução progressiva da dose de dupilumab sem prejuízo para o controlo da DA.

Gonçalo Santos

Interno de Formação Específica de Imunoalergologia,
CHULC – Hospital Dona Estefânia

CROSS-REACTIVITY OF EACH FRACTION AMONG CEREALS IN CHILDREN WITH WHEAT ALLERGY

Mari Takei, Akemi Saito, Noriyuki Yanagida, Sakura Sato, Motohiro Ebisawa

Pediatric Allergy and Immunology, Volume 33, Issue 7, e 13831

Introdução: Os cereais, como o trigo, são uma fonte alimentar importante utilizada mundialmente. A alergia ao trigo apresenta vários fenótipos, variando de acordo com a fração proteica envolvida (albumina/globulina; gliadina e glutenina).

Este artigo tem por objetivo estabelecer a reatividade cruzada *in vitro* entre as diferentes frações proteicas dos cereais em crianças com alergia alimentar comprovada ao trigo.

Métodos: Foram recolhidos soros de 128 crianças com evidência de sensibilização ao trigo e com história de reação alérgica imediata ou prova de provocação oral positiva com o trigo.

O doseamento das IgE específicas para as diferentes frações proteicas do trigo, cevada e centeio foi feito por ELISA.

A avaliação da reatividade cruzada entre as diferentes frações proteicas dos diferentes cereais foi feita por ELISA de inibição.

Resultados: Analiticamente todos os doentes estavam sensibilizados às diferentes frações proteicas do trigo, cevada e centeio, embora o valor da IgE específica para todas as frações proteicas fosse estatisticamente mais elevado para o trigo ($p < 0,001$).

No estudo ELISA de inibição: Na fração albumina/globulina todos os cereais inibem a ligação da IgE específica à fase sólida em mais de 50%; na fração da gliadina e glutenina o trigo inibe a ligação da IgE à cevada e centeio, mas a cevada e o centeio não têm capacidade de inibição da ligação da IgE ao trigo.

Em relação à clínica e relativamente à cevada, dos 128 doentes estudados 18 eram alérgicos à cevada, 35 consumiam-na sem problemas e 75 negavam contacto anterior. No que respeita ao centeio, nenhum doente tinha conhecimento prévio do consumo deste cereal.

Conclusões: Verifica-se que o trigo é uma fonte primária de sensibilização e que as crianças com reações alérgicas imediatas estão sensibilizadas às 3 frações proteicas. *In vitro* verificou-se reatividade cruzada entre as diferentes frações proteicas do trigo, cevada e centeio. Na orientação dos doentes com alergia alimentar ao trigo é importante considerar a reatividade cruzada com outros cereais.

Comentário: Os cereais são os frutos comestíveis produzidos pelas gramíneas de cultivo pertencentes às famílias *Poaceae* e *Gramineae*. O seu consumo tem aumentado, não só pela facilidade de cultivo e preservação, como também pela sua importância numa dieta equilibrada, sendo uma importante fonte de hidratos de carbono, vitaminas, minerais e fibras.

O trigo é um dos alergénios alimentares mais comuns em idade pediátrica responsável por reações alérgicas imediatas severas.

Na orientação dos doentes com alergia alimentar é importante estabelecer quais os alimentos a evitar, de forma a prevenir reações por reatividade cruzada.

Este trabalho reforça a ideia de que os doentes alérgicos ao trigo apresentam sensibilização às três frações previamente identificadas e que existe reatividade cruzada *in vitro* com a cevada e o centeio, embora alguns dos doentes com evidência de sensibilização à cevada a consumissem sem intercorrências.

No futuro é necessário estabelecer por estudos mais alargados a relevância clínica destas sensibilizações detetadas *in vitro*, de forma a promover orientações dietéticas específicas aos doentes com o diagnóstico de alergia ao trigo.

Inês Machado Cunha

Interna de Formação Específica em Imunoalergologia
do Centro Hospitalar Universitário do Porto

ANTI-PHOSPHOLIPID ANTIBODIES ARE ELEVATED AND FUNCTIONALLY ACTIVE IN CHRONIC RHINOSINUSITIS WITH NASAL POLYPS

Jacob G. Eide, Jeffanie Wu, Whitney W. Stevens, *et al.*

Clin Exp Allergy 2022; 52: 954-64

Introdução: Elevados níveis de células B secretoras de imunoglobulinas foram encontrados no tecido dos pólipos nasais (PN) em comparação com o tecido dos doentes sem pólipos, contudo a sua contribuição para formação de PN permanece por esclarecer.

Os autores propuseram-se testar se os anticorpos antifosfolípeos ((APA) (anticardiolipina, antifosfatidiletanolamina (anti-PE) e anti- β 2-glicoproteína (anti-B2GP)) que causam a síndrome de anticorpos antifosfolípeos (SAF) e podem estar presentes em níveis aumentados no tecido dos PN e se ativam a coagulação neste mesmo tecido.

Métodos: Foram recrutados doentes submetidos a cirurgia nasal com PN e o tecido controlo foi obtido a partir de tecido dos cornetos (médio ou inferior) ou etmoidal de doentes submetidos a cirurgia endoscópica sem RSC documentada.

As amostras de doentes foram testadas para APA IgG, anti-dsDNA IgG e complexo trombina-antitrombina (TaT) por ELISA. Os anticorpos de cada subconjunto foram testados para o tempo de tromboplastina parcial ativado (aPTT).

Resultados: Anticardiolipina-IgG nos PN foi cinco vezes maior do que no tecido controlo ($p < 0,0001$).

Os anticorpos dos PN prolongaram o aPTT em comparação com os anticorpos teciduais dos controlos a 400 $\mu\text{g/mL}$ (36,7 s vs. 33,8 s, $p = 0,024$) e a 600 $\mu\text{g/mL}$ (40,9 s vs. 34,7 s, $p = 0,0037$). Os anticorpos anti-PE IgG encontravam-se aumentados em PN ($p = 0,027$), mas o aumento dos anti-B2GP IgG não foi estatisticamente significativo ($p = 0,084$). Todos os APA correlacionaram-se com os níveis de anti-dsDNA IgG, que foram também elevados, mas apenas a anticardiolipina ($p = 0,0185$) e anti-PE ($p = 0,037$) se correlacionaram com os níveis do complexo TaT.

Conclusão: Os anticorpos APA IgG estão aumentados na PN e correlacionam-se com os anticorpos teciduais autorreativos. Os anticorpos PN têm atividade anticoagulante *in vitro* semelhante aos observados na SAF, sugerindo que podem ter efeitos pró-coagulantes no tecido dos PN.

Comentário: A inflamação tipo 2, caracterizada por níveis aumentados de IL5, IL-13 e eosinofilia tecidual é encontrada na maioria dos doentes com RSCcPN, mas não é o único mecanismo que contribui para a formação dos PN.

Nos PN, as células B acumulam-se e produzem anticorpos em excesso, ativando a cascata de coagulação, levando à deposição subepitelial de fibrina.

Este é o primeiro estudo a descrever níveis elevados de APA em PN e a demonstrar que são funcionalmente ativos através da sua capacidade de prolongar o aPTT.

Neste estudo, descobriu-se também que a presença de APA IgG foi fortemente associada a um padrão mais amplo de autoreatividade no tecido de PN.

É possível que infeções víricas ou bacterianas possam atuar como um evento desencadeante, induzindo células B locais a produzir APA.

A presença de APA não é constante no tecido dos PN. Os autores admitem a hipótese de a sua presença ser transitória durante certas fases do crescimento dos PN ou um modificador da doença, levando ao crescimento acelerado destes.

A investigação sobre a presença de APA na RSCcPN deverá ser mais aprofundada no futuro, como por exemplos nos subtipos de RSC, e ainda sobre o seu potencial como biomarcador de doença mais grave.

Inês Falcão Fernandes

Interna de Formação Específica em Imunoalergologia do Centro Hospitalar Universitário do Porto

RISK OF CHRONIC RHINOSINUSITIS WITH NASAL POLYPS IN ENDOTYPES OF DERMATOPHAGOIDES PTERONYSSINUS-INDUCED RHINITIS

De Marchi S, Cecchin E, De Marchi SU, Iuri F, Sechi LA

J Allergy Clin Immunol Pract 2022; 10(6), 1506-14.

Introdução: A rinite alérgica (RA) local (RAL) e a RA dupla (RAD) são dois endotipos emergentes de RA que poderão ter um papel no desenvolvimento de rinosinusite crónica com polipose nasal (RSCcPN).

Objetivo: Foi testada a hipótese de a RAL e a RAD em doentes com RA induzida por *Dermatophagoides pteronyssinus* (DP) serem fatores de risco para RSCcPN e asma de início em adulto e analisado o papel da hipersensibilidade tardia a DP como factor contributivo.

Métodos: Estudo prospetivo observacional realizado durante 15 anos com os seguintes critérios de inclusão: idade entre 19-39 anos, história de rinite persistente ou perene, resposta positiva a prova de provocação nasal com DP, com ou sem sensibilização atópica sistémica (realização de testes cutâneos por picada e IgE específicas – TCP e slge) e ausência de RSCcPN. Os doentes foram avaliados anualmente com realização de rinoscopia anterior; naqueles com critérios clínicos de RSCcPN realizou-se TC dos seios perinasais e endoscopia nasal para evidenciar inflamação sinusal com pólipos. Nos com sintomatologia sugestiva de asma efetuou-se questionário validado (*Asthma Control Test*) e espirometria para documentação objetiva. Por fim, os doentes realizaram testes epicutâneos com DP.

Resultados: Obteve-se um total de 999 doentes e 188 controlos. 194 doentes desenvolveram RSCcPN, com uma maior percentagem nos com RAL (28,2%) e RAD (22,2%) relativamente aos com RA (12%). Nos com RAL e RAD, 7,5% e 10,6% desenvolveram asma em adultos temporalmente associada a RSCcPN em 68% e 71,4% dos casos, respectivamente. 858 tinham HS tardia a DP (DP-ATP). DP-ATP foi fator de risco preditivo independente para RSCcPN e mostrou elevado valor preditivo positivo e negativo para doença alérgica local da mucosa nasal.

Conclusões: Os 2 endotipos de RA induzida por DP representam factores de risco para o desenvolvimento de RSCcPN. Nestes endotipos, a progressão para RSCcPN está frequentemente associada a desenvolvimento de asma de início em idade adulta. A HS tardia a DP mostrou-se como fator preditivo independente para RSCcPN. Na RAL e na RAD o teste de atopia apresenta valor preditivo positivo e negativo elevados para desenvolvimento de doença nasal localizada induzida por DP.

Comentário: O reconhecimento de novos endotipos (RAL e RAD) alterou o paradigma diagnóstico da RA. No entanto, falta estabelecer o impacto destes endotipos no desenvolvimento de RSCcPN, o que poderá conduzir a novas indicações terapêuticas, uma vez que o papel da alergia nesta patologia é também desconhecido.

No diagnóstico de rinite persistente ou perene poderão ser consideradas outras ferramentas para demonstração de sensibilização a aeroalergénios. Por outro lado, poderá ser equacionado o papel de tratamento dessensibilizante (imunoterapia específica a aeroalergénios) na alergia local a DP como prevenção da RSCcPN e possível progressão para asma no adulto.

O facto de apenas ter sido realizada PPN com DP representa um viés deste estudo, visto não se poder garantir a sensibilização exclusiva a DP nem excluir rinite induzida por outros aeroalergénios.

Inês Sangalho

Interna de Formação Específica de Imunoalergologia,
CHULC – Hospital Dona Estefânia