

**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 morbidade, 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- $\beta$ 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  $\mu$ g/mL (36,7 s vs. 33,8 s,  $p = 0,024$ ) e a 600  $\mu$ 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 infecções 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