

Dupilumab: para além da dermatite atópica

Dupilumab beyond atopic dermatitis

Data de receção / Received in: 05/10/2021

Data de aceitação / Accepted for publication in: 15/01/2022

Rev Port Imunoalergologia 2022; 30 (4): 311-317

Rita Queiroz Rodrigues¹ , Carmo Abreu² , Rui Silva³ 

¹ Serviço de Pneumologia, Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro, EPE.

² Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar do Baixo Vouga, EPE.

³ Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro, EPE.

RESUMO

A dermatite atópica pode estar associada à alergia alimentar e outras doenças atópicas. Relatamos o caso clínico de adolescente, sexo feminino, com rinoconjuntivite e asma grave alérgicas, referenciada para estudo de dermatite atópica, que apresentava lesões cutâneas apenas parcialmente responsivas a corticoterapia sistémica e fototerapia, com várias exacerbações e uma hospitalização. História de exacerbação das lesões cutâneas, náuseas e vômitos com a ingestão de ovos inteiros, leite e marisco. Foram realizados testes cutâneos por picada e IgE específicas, bem como teste ImmunoCAP®-ISAC, que mostraram polissensibilização a aeroalergénios e alergénios alimentares. Espirometria com síndrome obstrutiva moderadamente grave. Devido à gravidade do eczema, iniciou-se tratamento com dupilumab, com melhoria acentuada das lesões cutâneas logo após 2 semanas; aos 5 meses, reintrodução do ovo na dieta; aos 7 meses, normalização da espirometria. Este caso suporta a eficácia do dupilumab no tratamento da dermatite atópica, asma grave e aquisição de tolerância na alergia alimentar, esta ainda com opções terapêuticas limitadas.

Palavras-chave: Alergia alimentar, asma, dermatite atópica, dupilumab.

© 2022 Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica. Publicado por Publicações Ciência & Vida. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

<http://doi.org/10.32932/rpia.2022.12.095>

ABSTRACT

Severe forms of atopic dermatitis can be associated with food allergy and other atopic diseases. We report the clinical case of a female teenager with allergic rhinoconjunctivitis and severe asthma, referred for evaluation of atopic dermatitis, that presented skin lesions only partially responsive to systemic corticosteroids and phototherapy, with multiple exacerbations and hospitalization. Exacerbation of skin lesions, nausea and vomiting on eating eggs, milk and shellfish. Skin prick test, specific IgE and ImmunoCAP®-ISAC test were performed, showing polysensitization to aeroallergens and food allergens. The spirometry showed moderately severe obstructive syndrome. Due to the eczema severity, dupilumab was started with marked improvement of skin lesions after only two weeks; at five months, she reintroduced egg into the diet; at seven months, the spirometry was normal. This case supports the effectiveness of dupilumab in treating atopic dermatitis, severe asthma and the acquisition of tolerance to food allergy, the latter with still limited therapeutic options.

Key-words: Asthma, atopic dermatitis, dupilumab, food allergy.

© 2022 Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica. Published by Publicações Ciência & Vida. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUÇÃO

A dermatite atópica é uma patologia cutânea crónica, recidivante, caracterizada por prurido intenso, escoriações, fissuras, liquenificação e xerose cutâneas, com risco aumentado de infeções cutâneas⁽¹⁾. Ocorre mais frequentemente em idade pediátrica (prevalência de 5-20% nas crianças), estando associada a história pessoal ou familiar de atopia e aumento da IgE sérica⁽²⁾. A dermatite atópica apresenta uma patogénese complexa que envolve fatores genéticos, imunológicos e ambientais, e pode contribuir para comorbilidades sistémicas e limitação psicossocial⁽¹⁾.

A asma grave é definida como asma que requer tratamento com corticoide inalado em dose alta e de um segundo controlador para se manter controlada ou que não atinge controlo sintomático apesar desta terapêutica⁽³⁾. Muitos destes doentes têm uma função respiratória diminuída, apesar do tratamento otimizado, apresentando uma deterioração funcional com o tempo, com maior risco de exacerbações, o que contribui para um grande consumo de recursos do sistema de saúde⁽⁴⁾.

Cerca de metade dos doentes com asma apresenta ativação das células epiteliais da via aérea pela IL-13 (citocina de resposta tipo 2)⁽⁵⁾. Neste tipo de resposta inflamatória estão envolvidas as células Th2, eosinófilos e IgE, pelo que a medição dos níveis de IgE séricos e da eosinofilia periférica podem guiar a resposta a terapêuticas biológicas que tenham como alvo esta cadeia de resposta⁽⁶⁾.

O conceito de marcha atópica reflete a história natural das manifestações alérgicas, caracterizada por uma progressão de sinais clínicos de atopia desenvolvidos ao longo da infância: inicia-se classicamente com a dermatite atópica e progride para alergia alimentar, asma e rinite alérgicas⁽⁷⁾. A disfunção da barreira cutânea presente na dermatite atópica assume um papel central na sensibilização alérgica. Assim, um controlo efetivo do eczema pode prevenir o aparecimento de outras doenças ou, pelo menos, reduzir a sua gravidade. A dermatite atópica grave está particularmente associada e precede a alergia alimentar, sugerindo uma relação causal que pode resultar da disrupção da barreira cutânea e desregulação imunológica⁽⁸⁾. Por outro lado, a alergia alimentar pode,

por sua vez, preceder o diagnóstico de asma e é considerado um fator de risco para asma grave⁽⁹⁾.

A terapêutica biológica representa um grande avanço no tratamento de várias doenças, sobretudo a nível hospitalar, e tem como alvo moléculas envolvidas no processo inflamatório. O dupilumab é um anticorpo humano monoclonal que inibe a sinalização da interleucina 4 (IL-4) e da interleucina 13 (IL-13) – citocinas tipo 2/Th2 - através da ligação à subunidade α partilhada pelos recetores das IL-4 e IL-13, diminuindo a resposta pró-inflamatória. Assim, vários ensaios com dupilumab mostraram eficácia no tratamento de doenças relacionadas com uma resposta inflamatória tipo 2, como a dermatite atópica, asma ou polipose nasal⁽⁶⁾.

O dupilumab está participado em Portugal para o tratamento de dermatite atópica moderada a grave em adultos e adolescentes a partir dos 12 anos⁽¹⁰⁾. Adicionalmente, encontra-se aprovado pela Agência Europeia do Medicamento como tratamento complementar de manutenção para asma grave com inflamação tipo 2, indicação esta ainda não participada em Portugal⁽¹¹⁾.

DESCRIÇÃO DO CASO

Os autores apresentam o caso de uma adolescente com 14 anos de idade, com antecedentes de asma e rinite alérgicas, referenciada inicialmente à consulta de Dermatologia para estudo de dermatite atópica. Desde a infância com história de xerose cutânea difusa e placas cutâneas eritematosas, descamativas, muito pruriginosas com localização predominante nas pálpebras e região malar, regiões antecubital e políteia e joelhos. Apresentava resposta apenas parcial e pouco sustentada aos corticoides tópicos e sistémicos, com várias exacerbações e mesmo internamento.

Associadamente, desde a idade escolar, apresenta queixas de prurido nasal e ocular, esternutos e obstrução nasal persistentes com interferência nas atividades diárias, a traduzir rinoconjuntivite alérgica persistente moderada/

/grave. Apresenta história de bronquiolites de repetição na infância, com necessidade de antibiótico e, pelo menos, dois internamentos. Sintomas de dificuldade respiratória com o exercício e sibilância e dispneia noturnas, apesar de medicada com corticoide e broncodilatador de longa duração inalados (ICS/LABA) – budesonida/formoterol, 160+4,5 μ g/dose, 2 inalações, 2 vezes/dia – e inibidor dos leucotrienos (montelucaste, 10 mg/dia). Múltiplas exacerbações da asma (2/ano), com necessidade de corticoides sistémicos (prednisolona, 0,5-1 mg/kg/dia).

História de agravamento das lesões cutâneas, náuseas e vômitos com a ingestão de leite, marisco e ovo inteiro mal cozinhado, porém com tolerância de vestígios, fazendo evicção destes alimentos desde a infância.

Previamente seguida pela Dermatologia, onde iniciou fototerapia com UVB por dermatite grave, com envolvimento exuberante das pálpebras, região antecubital bilateral, face posterior das coxas, joelhos e região poplíteia bilateralmente. Melhoria parcial das queixas com a fototerapia, para além da terapêutica tópica com emolientes, metilprednisolona e pimecrolimus (região facial), mas com resposta pouco sustentada. Manteve várias exacerbações (2-3/ano) com necessidade de corticoterapia sistémica (deflazacorte, 0,5-0,75 mg/kg/dia em terapia prolongada com redução gradual da dose). Houve necessidade de uma hospitalização para controlo sintomático (EASI score 63,6).

Referenciada para a consulta de Imunoalergologia para estudo da dermatite atópica aos 13 anos. Na primeira consulta apresentava sintomas brônquicos e nasais mal controlados. No exame objetivo salientamos lesões cutâneas eritematosas e descamativas em placas dispersas pelo corpo, de predomínio periocular, mãos, pescoço, flexuras dos membros superiores e inferiores (Figura 1-a,b,c,d), exsudativas (EASI score 18,4) e auscultação pulmonar com sibilância.

Do estudo alergológico realizado previamente destacam-se testes cutâneos por picada (*Prick test*) positivos para *Dermatophagoides pteronyssinus* (7x5mm), *Dermatophagoides farinae* (5x4mm), *Lepidoglyphus destructor*

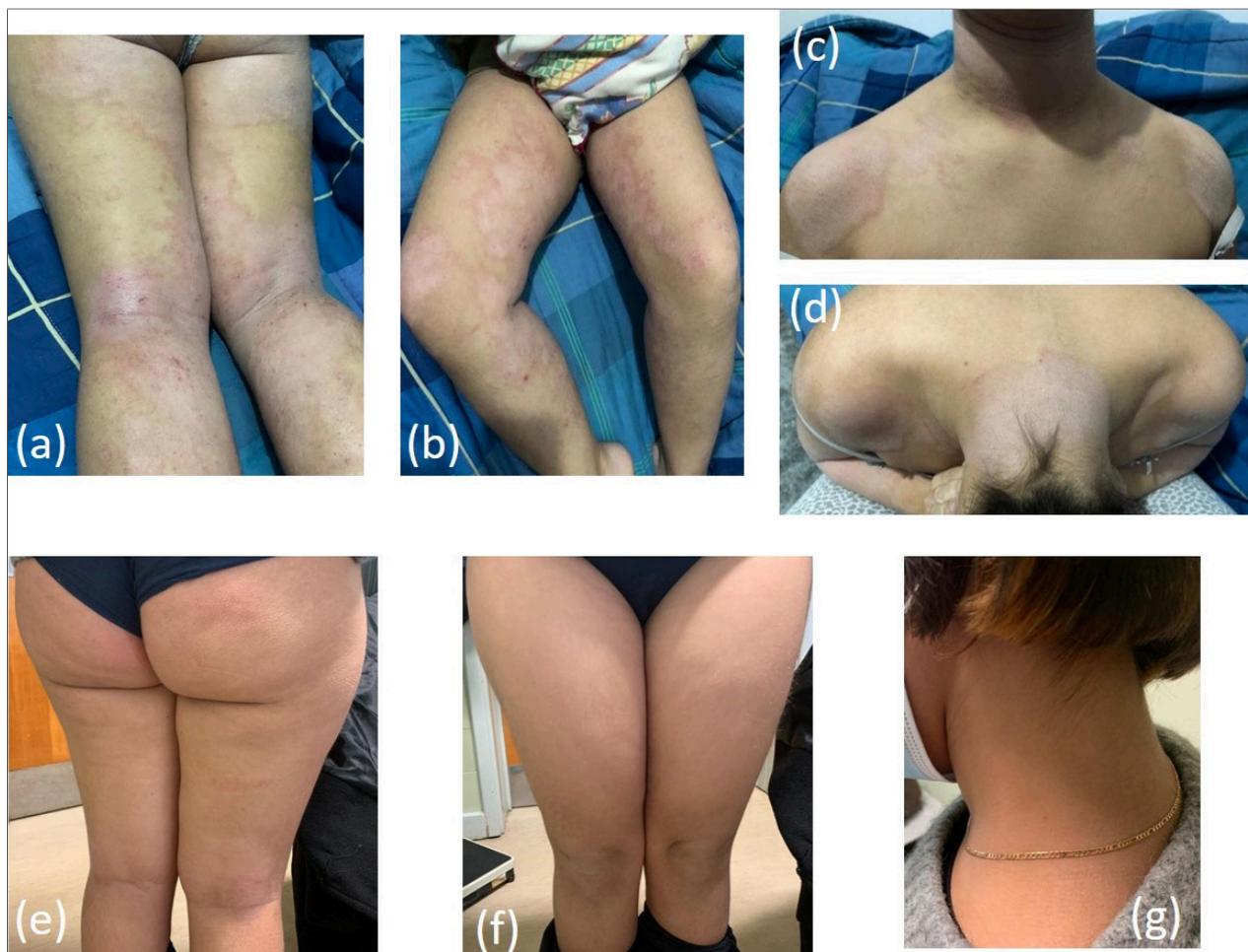


Figura 1. Lesões cutâneas de eczema atópico na primeira consulta – a) região posterior das coxas e pernas e pregas popliteas; b) região anterior das coxas; c) região cervical anterior; d) região cervical posterior) e após 1 mês de tratamento com dupilumab; e) região posterior das coxas e pernas; f) região anterior das coxas e pernas; e g) região cervical posterior

(3x3mm), gato (6x6mm), cão (6x6mm), plátano (7x5mm), bétula (7x4mm), oliveira (9x5mm), gramíneas (5x4mm), ervas (4x6mm), parietária (5x5mm) e *Blatella* (3x3mm).

Analiticamente apresentava eosinófilos 0,0/μL, com IgE total 1047 UI/mL, com IgE específicas positivas para ácaros (42,7 kUA/L), gato (60,4 kUA/L), cão (47,4 kUA/L), gramíneas (29,6 kUA/L), barata (2,15 kUA/L), clara de ovo (1,01 kUA/L), trigo (3,7 kUA/L), soja (2,57 kUA/L), amendoim (2,49 kUA/L), morango (1,24 kUA/L) e kiwi (3,78 kUA/L). Do estudo adicional realizado no nosso hospital apresentava IgE para carne de porco de

17,4 kU/L, para bétula de 93,3 kU/L e para rPru p 3/LTP de 1,62 kU/L.

Para melhor esclarecimento da alergia alimentar, foi pedido um estudo de IgE específicas (Immuno Solid-Phase Allergen Chip – ImmunoCAP® ISAC), tendo revelado múltiplas positividade, nomeadamente a pólene de gramíneas e árvores (incluindo Bet v 1, Ole e 1, Ole e 9), ácaros, cão, gato, fungos, principalmente alternaria, e vários alimentos, como clara e gema de ovo (Gal d 1, 3 e 5), leite/carne de vaca (Bos d 6), camarão (Pen m 1 – tropomiosina, provável reatividade cruzada a ácaros),

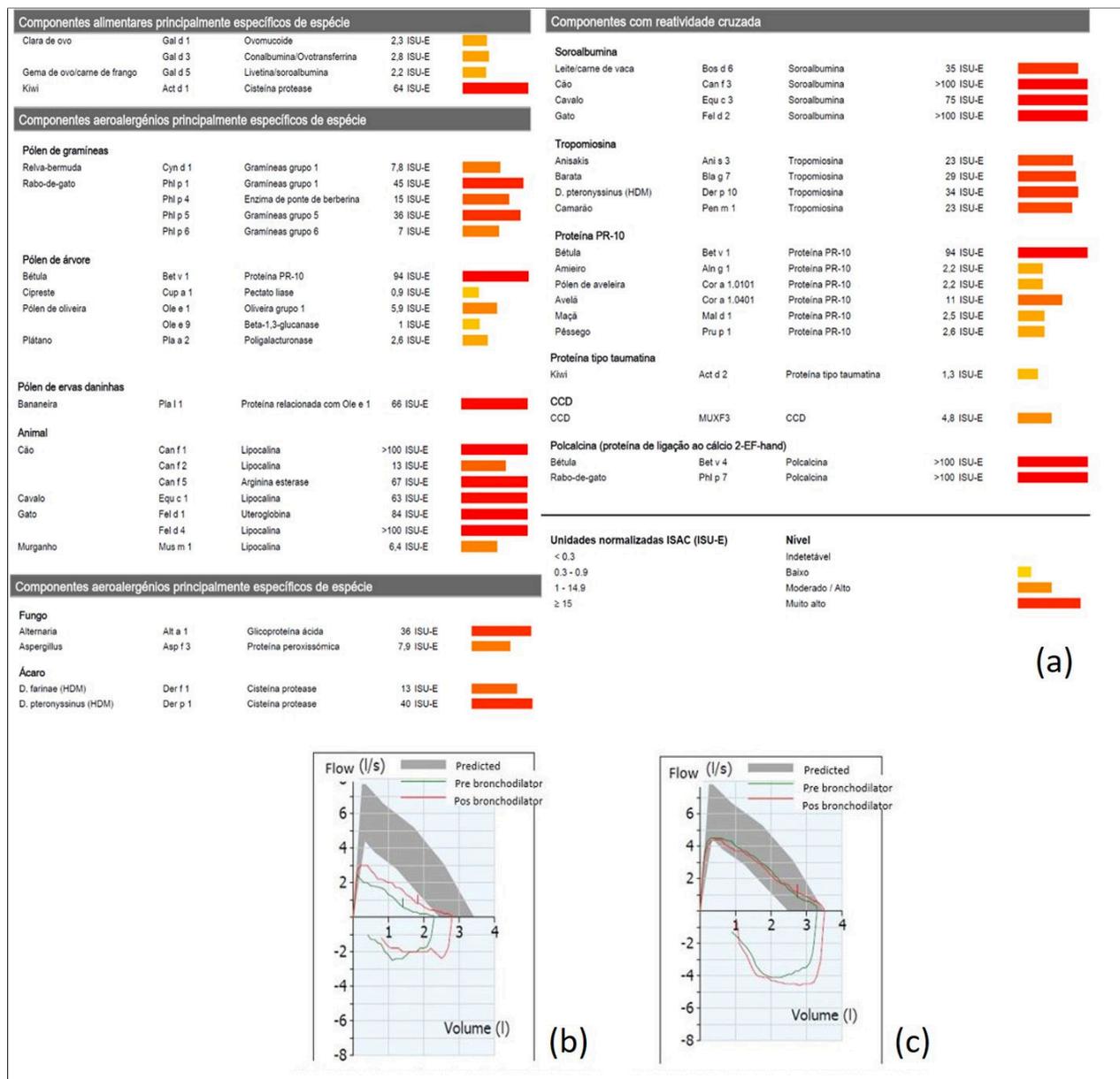


Figura 2. a) resumo dos resultados IgE positivos no teste ISAC; b) curva espirométrica fluxo-volume antes do tratamento com dupilumab; c) curva espirométrica fluxo-volume 7 meses após o início de tratamento com dupilumab

frutos da família das rosáceas (Mal d 1, Pru p 1 – homólogos da Bet v 1, provável reatividade cruzada a pólenes) e kiwi (Act d 1). O resultado completo das positivities do ISAC Test é mostrado na Figura 2a.

Realizou espirometria com prova de broncodilatação, sob corticoterapia sistémica, ICS/LABA em dose elevada

e antagonista dos leucotrienos, com os seguintes resultados: FEV1 =57% (1,40L), FVC=82% (2,36L), FEV1/FVC=39%, a evidenciar síndrome obstrutiva moderadamente grave (critérios ATS/ERS), com prova de broncodilatação positiva (melhoria de 31% (403mL) no FEV1 após salbutamol, 400µg) – Figura 2b.

Pela gravidade e refratariedade terapêutica da dermatite atópica, foi decidido o início de terapêutica com dupilumab. Apenas duas semanas após o início do tratamento apresentava já melhoria das lesões cutâneas, menos extensas e sem exsudado. Ao primeiro mês de tratamento, melhoria significativa dos sintomas brônquicos, com normalização da auscultação pulmonar, mantendo melhoria das lesões de dermatite, com um EASI score 3.4 – Figura 1-e,f,g. Aos 5 meses de tratamento, introduziu na alimentação o ovo inteiro mal cozinhado em quantidades crescentes, sem queixas a nível cutâneo apenas com xerose, áreas pouco extensas, com prurido escasso.

A espirometria após 7 meses de tratamento com dupilumab mostrou uma melhoria muito significativa, com FEV1=109% (2,73L), FVC=115% (3,37L), FEV1/FVC=81% e prova de broncodilatação negativa – Figura 2c.

DISCUSSÃO/CONCLUSÕES

Reporta-se um caso de uma doente com dermatite atópica grave, asma grave e rinite alérgicas, com sensibilização para múltiplos aeroalergénios e alimentos, que iniciou terapêutica com dupilumab revelando uma melhoria muito significativa do eczema e da asma, evidenciada por ausência de sintomas brônquicos atuais e normalização das provas funcionais respiratórias. Do mesmo modo, apresentava várias sensibilizações para alergénios alimentares, com clínica para a ingestão de ovo, que atualmente tolera. Desta forma, apresenta-se um caso de sucesso do tratamento com dupilumab para múltiplas doenças alérgicas, anteriormente dependente de corticoterapia sistémica, com um impacto muito negativo na sua qualidade de vida.

Um ensaio de fase 3 que avaliou a eficácia do dupilumab no tratamento de dermatite atópica em adolescentes com comorbilidades alérgicas mostrou resultados favoráveis nos sintomas de asma, rinite alérgica e diminuição da IgE para alergénios alimentares⁽¹²⁾. Estão atualmente ainda a decorrer ensaios clínicos que visam mostrar

diretamente a efetividade do dupilumab no tratamento da alergia alimentar^(13,14).

Do nosso conhecimento, estão apenas reportados dois casos de sucesso terapêutico com dupilumab na aquisição de tolerância alimentar e, como tal, o presente caso pode servir como um dado adicional a favor da sua utilização para esta finalidade^(15,16).

Este caso apoia a eficácia do dupilumab no tratamento da asma grave (ainda não participado em Portugal para esta finalidade) e também na aquisição de tolerância no caso de alergia alimentar, constituindo esta última uma patologia com opções terapêuticas ainda limitadas.

Conflito de interesses

Os autores declaram que não existem conflitos de interesses.

ORCID

Rita Queiroz Rodrigues  0000-0003-2883-8289

Carmo Abreu  0000-0001-5709-4827

Rui Silva  0000-0001-9231-7811

Autora correspondente:

Rita Queiroz Rodrigues

E-mail: anarrarqr@gmail.com

REFERÊNCIAS

1. Weston WL, Howe W. Atopic dermatitis (eczema): Pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis. In: Post TW (Ed.). UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2020 [cited 2020 Dec 1]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/atopic-dermatitis-eczema-pathogenesis-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=atopic dermatitis&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2](https://www.uptodate.com/contents/atopic-dermatitis-eczema-pathogenesis-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=atopic%20dermatitis&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2).
2. Williams H, Robertson C, Stewart A, Ait-Khaled N, Anabwani G, Anderson R, et al. Worldwide variations in the prevalence of symptoms of atopic eczema in the international study of asthma and allergies in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103(1 Pt 1):125-38. DOI: 10.1016/s0091-6749(99)70536-1.

3. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014;43(2):343-73. DOI: <https://doi.org/10.1183/09031936.00202013>.
4. Kerkhof M, Tran TN, Soriano JB, Golam S, Gibson D, Hillyer EV, et al. Healthcare resource use and costs of severe, uncontrolled eosinophilic asthma in the UK general population. *Thorax* 2018;73(2):116-24. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2017-210531.
5. Gandhi NA, Pirozzi G, Graham NMH. Commonality of the IL-4/IL-13 pathway in atopic diseases. *Expert Rev Clin Immunol* 2017;13(5):425-37. DOI: 10.1080/1744666X.2017.1298443.
6. Gandhi NA, Bennett BL, Graham NMH, Pirozzi G, Stahl N, Yancopoulos GD. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. *Nat Rev Drug Discov* 2016;15(1):35-50. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrd4624>.
7. Hill DA, Spergel JM. The atopic march: Critical evidence and clinical relevance. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018;120(2):131. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.anaai.2017.10.037>.
8. Galli E, Gianni S, Auricchio G, Brunetti E, Mancino G, Rossi P. Atopic dermatitis and asthma. *Allergy Asthma Proc* 2007;28(5):540-3. DOI: <https://doi.org/10.2500/aap2007.28.3048>.
9. Gaffin JM, Sheehan WJ, Morrill J, Cinar M, Borrás Coughlin IM, Sawicki GS, et al. Tree nut allergy, egg allergy, and asthma in children. *Clin Pediatr (Phila)*. 2011;50(2):133-9. DOI: <https://doi.org/10.1177/0009922810384720>.
10. Infarmed. Relatório público de avaliação prévia do medicamento em meio hospitalar – dupilumab. 2019 Sep [cited 2020 Dec 1]. Available from: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1424140/Relat%C3%B3rio+p%C3%BAblico+de+avalia%C3%A7%C3%A3o+de+Dupixent+%28dupilumab%29+201>.
11. European Medicines Agency. Dupixent, dupilumab - summary of product characteristics [Internet]. 2017 [cited 2020 Dec 1]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/dupixent>.
12. Simpson EL, Paller AS, Siegfried EC, Boguniewicz M, Sher L, Gooberham MJ, et al. Efficacy and safety of dupilumab in adolescents with uncontrolled moderate to severe atopic dermatitis: A phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*. 2020;156(1):44-56. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2019.3336>.
13. National Library of Medicine (U.S.) (2019). Dupilumab and milk OIT for the treatment of cow's milk allergy. Identifier: NCT04148352. [cited 2021 Aug 23]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04148352>.
14. National Library of Medicine (U.S.) (2020). Effectiveness of dupilumab in food allergic patients with moderate to severe atopic dermatitis. Identifier: NCT04462055. [cited 2021 Aug 23]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04462055>.
15. Rial MJ, Barroso B, Sastre J. Dupilumab for treatment of food allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7(2):673-4. DOI: 10.1016/j.jaip.2018.07.027.
16. Bawany F, Franco AI, Beck LA. Dupilumab: One therapy to treat multiple atopic diseases. *JAAD Case Rep* 2020;6(11):1150-2. DOI: <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.jdc.2020.08.036>.