

IMPACT OF OMALIZUMAB ON FOOD ALLERGY IN PATIENTS TREATED FOR ASTHMA: A REAL-LIFE STUDY

Alessandro Fiocchi, Maria Cristina Artesani, Carla Riccardi, Maurizio Mennini, Valentina Pecora, Vincenzo Fierro, Veronica Calandrelli, Lamia Dahdah, Rocco Luigi Valluzzi

J Allergy Clin Immunol Pract 2019;7:1901-9.

Introdução: Os efeitos do omalizumab na alergia alimentar ainda não foram extensivamente estudados. Pretende-se, com este estudo, avaliar o seu efeito no limiar de tolerância aos alérgenos alimentares, em crianças com alergia alimentar múltipla tratadas com este fármaco por asma grave.

Métodos: Estudo observacional onde foram incluídas crianças com asma grave e alergia alimentar (reação imediata a ≥ 2 alimentos ou a um só alimento e não respondedores a imunoterapia específica oral) sob omalizumab, entre agosto 2014 e março 2017, num hospital pediátrico, em Roma. Através de provas de provocação alimentar (PPA), analisou-se o limiar de tolerância (em mg de proteína) capaz de provocar reação, antes e após 4 meses de tratamento com omalizumab. Após 4 meses, repetiram-se PPA e avaliaram-se o número de alimentos tolerados e de crianças que desenvolveram tolerância total a um alimento.

Resultados: 15 crianças (12M, 3F; idade média 12 anos) com reação imediata a 37 alimentos; ACT médio 16. O limiar de tolerância inicial foi medido através de 23 PPA apenas a 4 alimentos: leite, ovo, soja e avelã. Após 4 meses de terapêutica com omalizumab, 9 doentes desenvolveram tolerância total a todos os alimentos testados,

2 a um só e 4 doentes com tolerância parcial. Nestes seis últimos, embora não tolerando a dose total, verificou-se um aumento substancial no seu limiar de tolerância aos alérgenos alimentares. Globalmente, houve um aumento médio no limiar de tolerância para um valor 8,6 vezes maior: de $1012,6 \pm 1464,5$ para $8727 \pm 6463,3$ ($P < 0,001$) mg de proteína. Os alimentos testados foram reintroduzidos na dieta das 9 crianças que toleraram a dose total, as restantes passaram a ingeri-los sob a forma de vestígios em certos produtos alimentares. O número de reações por ingestão acidental diminuiu de 42 para 2 (sem necessidade de adrenalina) – redução de 95,7%.

Conclusão: O omalizumab aumentou substancialmente o limiar de sensibilidade a alimentos, reduzindo o risco de ocorrência de reações e permitindo a sua reintrodução com maior segurança. Os autores sugerem que este estudo poderá servir como base para um estudo prospetivo controlado que avalie os riscos/benefícios relativos à reintrodução de alimentos sob omalizumab.

Comentário: Na literatura, estudos já demonstraram que, na alergia ao amendoim, o tratamento com omalizumab aumentou significativamente o limiar de tolerância dos doentes (Leung D *et al.* Effect of anti-IgE therapy in patients with peanut allergy. *N Engl J Med* 2003; 348:986-93). Em relação aos restantes alérgenos alimentares, esta associação ainda não foi extensivamente estudada. O omalizumab está aprovado como coadjuvante em alguns protocolos de imunoterapia específica oral, na redução do risco de anafilaxia, embora não esteja incluído nas *guidelines* de alergia alimentar.

Neste estudo, verificou-se um aumento no limiar de tolerância aos alérgenos alimentares em todos os doentes tratados. Em relação aqueles que não toleraram a dose total, ficou em falta a caracterização da gravidade da reação.

Com este estudo, meramente observacional e com amostra muito reduzida os autores demonstraram que poderá haver benefício no tratamento com omalizumab em doentes com alergia alimentar múltipla ou em quem a imunoterapia específica falhou; contudo, mais estudos serão necessários.

Catarina Coutinho

Interna de Formação Específica de Imunoalergologia
Serviço de Imunoalergologia
Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar
Universitário de Lisboa Norte

A CASE-CONTROL ANALYSIS OF SKIN CONTACT ALLERGY IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

Wojciech Francuzik, Johannes Geier, Steffen Schubert, Margitta Worm

Pediatr Allergy Immunol 2019;30:632-7.

Resumo: Existem poucos estudos epidemiológicos sobre dermatite de contacto alérgica (DCA) em idade pediátrica, mas a sua prevalência parece estar a aumentar. Os perfis de sensibilização na idade pediátrica parecem apresentar diferenças relativamente aos adultos e a exposição ocupacional na adolescência pode ser um determinante importante.

Este estudo caso-contolo incluiu 99 082 indivíduos e teve como objetivo identificar perfis de sensibilização na DCA nas crianças (6-12 anos) e adolescentes (13-18 anos), comparando-os com os adultos, e avaliar se nos adolescentes a exposição ocupacional determinava um perfil de sensibilização particular. Os doentes pediátricos mais frequentemente submetidos a testes epicutâneos foram do género masculino e apresentavam dermatite atópica. As áreas atingidas mais frequentemente foram os pés e os lábios e, menos frequentemente, as pernas.

O sulfato de níquel(SN) foi o alérgeno mais identificado em todos os grupos, verificando-se porém uma

tendência para diminuição na sensibilização com a idade. Verificou-se uma menor frequência de positividade nos seguintes grupos: idade pediátrica no geral para as misturas de perfumes I/II, metildibromoglutaronitrilo, metilcloroisotiazolinona/metilisotiazolinona (MCI/MI) e própolis, em comparação com os adultos; nas crianças para o bufexamaco e MCI/MI em comparação com os outros grupos; nos adolescentes para o dicromato de potássio, bálsamo-de-peru, iodopropinil butilcarbamato e hidroxisoheyl3-ciclohexeno carboxaldeído, em comparação com os outros grupos. Os adolescentes com exposição ocupacional apresentaram mais frequentemente positividade para MCI/MI e mistura de parabenos, em comparação com os adolescentes não trabalhadores. Verificou-se uma associação entre a positividade para o *sorbitan sesquiolate* (SSO) e a faixa etária dos 6-12 anos, bem como para a positividade à mistura de perfumes I, parecendo ser um importante alérgeno a considerar nas crianças. A sensibilização ao cobalto no grupo dos adolescentes foi superior aos adultos. A sensibilização ao *mercapto mix* foi mais frequente em idade pediátrica, em comparação com os adultos. Verificaram-se elevadas prevalências de sensibilização aos corantes fenilisopropil-p-fenilendiamina e p-toluenodiamina, que poderão estar relacionadas com a utilização de tintas capilares e tatuagens *henna*, populares entre adolescentes. No entanto, os autores não recomendam a sua pesquisa por rotina devido ao elevado risco de sensibilização associado a estes alérgenos.

Comentário: A exposição a uma grande variedade de alérgenos durante a idade pediátrica faz com que a DCA se torne mais frequente. O estudo da DCA nesta faixa etária deverá ser efetuado perante suspeita clínica e/ou lesões de dermatite resistentes à corticoterapia. A escolha dos alérgenos a testar deverá ter em conta a frequência e relevância dos mesmos e o possível contexto ocupacional. O SN continua a ser um alérgeno bastante prevalente, no entanto parece estar a notar-se o efeito da Diretiva da Comunidade Europeia (1994/27/CE;2004/96/CE) relativamente aos limites no conteúdo e libertação de SN nos objetos em contacto direto e prolongado com a pele, com redução da sensibilização nas gerações mais jovens. Em contrapartida, outros aler-

génios parecem estar a ganhar importância nestas idades, como o *mercapto mix*, o SSO e, nos adolescentes trabalhadores, o MCI/MI e a mistura de parabenos. A escolha de um conjunto de alergénios relevantes a testar aumenta o valor diagnóstico e diminui o risco de sensibilização inadvertida.

Maria Luís Marques

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

DOCTOR, I THINK I AM SUFFERING FROM MCAS: DIFFERENTIAL DIAGNOSIS AND SEPARATING FACTS FROM FICTION

Valent P, Akin C

J Allergy Clin Immunol Pract 2019;7:1109-14.

Resumo: A síndrome de ativação mastocitária (SAM) é uma condição rara, definida por uma reação sistémica grave a mediadores pró-inflamatórios e vasoativos e citocinas produzidos por mastócitos, apesar de outros tipos de células poderem estar envolvidas. Ocorre com maior frequência em doentes com alergias dependentes de IgE e/ou mastocitose sistémica, mas raramente também pode ocorrer associada a outras patologias (doenças autoimunes, infeções crónicas ou distúrbios neoplásicos ou pré-neoplásicos). Nalguns casos, não é detetada nenhuma doença subjacente, assumindo-se o diagnóstico de “SAM idiopática”.

Tem sido crescente o número de doentes referenciados a centros especializados para esclarecimento de suspeita de SAM. Em muitos casos, os doentes sofrem de patologia não relacionada com ativação mastocitária ou de uma forma menos grave ou ainda de uma forma local de ativação mastocitária detetada incidentalmente, no entanto não cumprem os critérios de consenso para SAM.

Os autores inicialmente discutem a necessidade de aplicar os critérios atuais de SAM para confirmar o envolvimento dos mastócitos na sintomatologia, pelo que

recomendam que estes critérios de diagnóstico sejam aplicados a cada caso.

Também são alvo de discussão as patologias subjacentes, a classificação de SAM e os diagnósticos diferenciais mais importantes. É fundamental que os critérios sejam aplicados e seguir o algoritmo de diagnóstico para diferenciar entre SAM verdadeiro, outros distúrbios relacionados com SAM e condições não relacionadas nas quais os mastócitos não estão envolvidos (patologias cardiovasculares; infeções; distúrbios hematológicos, endocrinológicos, neurológicos, psiquiátricos; doenças cutâneas ou patologias gastrointestinais). Um marcador diagnóstico-chave é o aumento do valor da triptase sérica associado a um evento relativamente ao seu valor basal, doseado no intervalo temporal livre de sintomas. Quando a elevação da triptase excede o limite (20% da linha de base mais 2 ng/mL), o diagnóstico de SAM é muito provável.

Finalmente, os autores discutem as condições associadas a ativação mastocitária mas que não cumprem os critérios de SAM e as recomendações na vigilância dos doentes com o diagnóstico de ativação mastocitária e SAM. Salientam o grupo de doentes que apresentam sinais e sintomas característicos de ativação mastocitária que não cumprem os critérios de SAM mas que apresentam uma elevação ligeira dos níveis de triptase sérica: os autores sugerem o doseamento de outros mediadores relevantes, como histamina, metabolitos da PGD2 ou LTE4. Perante o aumento significativo dos níveis séricos destes metabolitos e ocorrer uma resposta favorável na sintomatologia com bloqueadores do recetor da histamina e/ou inibidores da síntese do ácido araquidónico, o diagnóstico de SAM também pode ser considerado, embora estes mediadores possam ser igualmente produzidos por outros tipos de células. Destacam a situação particular dos doentes com o diagnóstico de mastocitose sistémica com ativação mastocitária mas que não cumprem os critérios de SAM: estes doentes podem apresentar os sintomas relacionados com a ativação mastocitária necessitando assim de terapêutica. Salientam ainda um conjunto de distúrbios nos quais o nível sérico basal da triptase se encontra aumentado (hipertriptasemia, leucemia mieloide, doença renal crónica em fase terminal,

infecções parasitárias crónicas, etc), não estando esta elevação necessariamente associada a um risco acrescido de desenvolvimento de ativação mastocitária ou SAM.

Comentário: Os autores pretenderam salientar que existem formas menos graves e localizadas de ativação mastocitária que não cumprem os critérios de consenso de SAM e para as quais não estão disponíveis actualmente critérios de diagnóstico, constituindo um desafio diagnóstico para o médico. Adicionalmente, discutem várias condições e distúrbios que podem mimetizar sintomas de ativação mastocitária ou SAM, as quais devem ser

consideradas em cada caso, especialmente quando os critérios de SAM não são cumpridos. Este ponto é fundamental, uma vez que alguns destes diagnósticos diferenciais são graves ou até fatais e, portanto, torna-se necessário a sua identificação em oposição ao diagnóstico erróneo de SAM.

Marta Pires Alves

Interna de Formação Específica de Imunoalergologia,
Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra