

## NSAID-SENSITIVE ANTIHISTAMINE-INDUCED URTICARIA/ANGIOEDEMA

Cimbollek S, Ortega Camarero M, Ávila R, Quiralte J, Prados M

*J Investig Allergol Clin Immunol 2011; 21(6): 488-90*

**Introdução:** Os anti-histamínicos (anti-H1) são medicamentos frequentemente utilizados no tratamento de doenças alérgicas e na urticária. Existe um amplo leque de reacções adversas atribuídas a estes medicamentos nas quais as reacções cutâneas são pouco frequentes.

**Caso clínico:** Doente de sexo masculino, sem antecedentes atópicos nem urticária crónica (UC), apresentou quadro de urticária aguda (UA) após a administração de ibuprofeno e naproxeno, sendo tratado com corticosteróides parenterais e cetirizina, com melhora inicial, mas com a aparição de UA e angioedema (AE) três horas depois. Foram realizadas provocações com piroxicam (que resultou em UA no tronco e AE facial) e com paracetamol e etoricoxib, que foram negativas.

Os autores realizaram *prick*-testes e provas epicutâneas com loratadina e cetirizina, de resultado negativo, e provocação com loratadina, considerada positiva (UA generalizada após 90 minutos), e com fexofenadina que foi bem tolerado.

**Discussão:** Os autores propõem um novo tipo de urticária devido a anti-histamínicos no contexto duma intolerância a AINEs baseando-se nos seguintes factos:

1. Segundo o tipo da reacção e o padrão de reacção cruzada são descritos vários fenótipos de reacções adversas aos AINEs, enquadrando o doente do caso no tipo 2 (UA/AE). Da mesma maneira atribuem esta reacção cruzada dos AINEs implicados à inibição da ciclooxigenase-1 (COX-1), dado que o doente tolerou o etoricoxib (inibidor selectivo da COX-2).

2. O aparecimento de UA por anti-H1 de segunda geração é pouco frequente e obedece a dois padrões descritos na bibliografia: a)exacerbação de UC por anti-H1 e b)UA/AE por anti-H1 sem existência de UC, pelo que os autores não podem enquadrar o doente do caso nos grupos anteriores.
3. Por outro lado, é sabido que existe frequentemente multirreactividade cruzada entre os anti-H1 não dependente de IgE e de mecanismos ainda não bem esclarecidos, o que não acontece no presente caso.
4. No modelo ovino, foi descrita uma inibição selectiva da COX-1 pela loratadina em baixas dosagens e da COX-2 pela fexofenadina.

**Conclusão:** Fundamentando a inibição da COX-1 pelos AINEs implicados e a acção inibitória da COX-1 pela loratadina no modelo ovino, assim como a tolerância ao inibidor selectivo da COX-2 (celecoxib) e acção selectiva sobre a COX-2 pela fexofenadina, após descartar reacção cruzada entre dois anti-H1, os autores propõem um novo tipo de urticária induzida por anti-histamínicos, sugerindo-se o termo que aparece no título do artigo “UA/AE induzida por anti-H1 em intolerantes aos AINEs”.

**Comentário:** Embora se trate do único e primeiro caso descrito na bibliografia, não deixa de ser extremamente interessante a reflexão que os autores propõem sobre este novo mecanismo etiológico de urticária por anti-H1, sugerindo o seu infradiagnóstico. É bem sabido que a intolerância aos AINEs aparece em cerca do 30% dos doentes com UC e que em algumas ocasiões os tratamentos com anti-H1 não são efectivos, explicando assim, em parte, estas situações. Como ponto fraco, o caso não refere a existência ou rastreio de outro tipo de patologias sistémicas de base que, tendo como “factores gatilho” os AINEs e/ou anti-H1, pudessem dar lugar a episódios de UA. Em qualquer caso, abre-se uma nova perspectiva etiológica para este tipo de situações que devemos considerar para compreendermos melhor o complexo mundo da urticária.

## REPRESSION OF THE GENOME ORGANIZER SATB1 IN REGULATORY T CELLS IS REQUIRED FOR SUPPRESSIVE FUNCTION AND INHIBITION OF EFFECTOR DIFFERENTIATION

Beyer M, Thabet Y, Müller RU, Sadlon T, Classen S, Lahl K, Basu S, Zhou X, Bailey-Bucktrout SL, Krebs W, Schönfeld EA, Böttcher J, Golovina T, Mayer CT, Hofmann A, Sommer D, Debey-Pascher S, Endl E, Limmer A, Hippen KL, Blazar BR, Balderas R, Quast T, Waha A, Mayer G, Famulok M, Knolle PA, Wickenhauser C, Kolanus W, Schermer B, Bluestone JA, Barry SC, Sparwasser T, Riley JL, Schultze JL

*Nat Immunol* 2011; 14;12(9):898-907

**Introdução:** As células T reguladoras ( $T_{reg}$ ) caracterizam-se pelas suas funções supressoras e incapacidade de produzirem citocinas efectoras após activação, tendo um papel essencial na tolerância ao próprio e na homeostasia imunitária. A expressão do factor de transcrição Foxp3 está relacionada com o estabelecimento e a manutenção da função supressora da linhagem das  $T_{reg}$  e também com o controlo da função das células T efectoras ( $T_{efect}$ ) nas  $T_{reg}$ . Assim, torna-se cada vez mais relevante conhecer os mecanismos de plasticidade das linhagens de células T  $CD4^+$  e a sua importância nas respostas imunitárias normais e em contextos patológicos. O objectivo deste estudo consistiu na identificação dos genes suprimidos pelo Foxp3 nas  $T_{reg}$  que podem ser decisivos para a manutenção da função reguladora e na supressão da função de  $T_{efect}$  nas  $T_{reg}$ .

**Métodos:** Foram utilizadas células T  $CD4^+$  convencionais e células  $T_{reg}$  naturais humanas seleccionadas através de esferas magnéticas e, posteriormente, por “FACS sorting”, e também células de ratinhos DEREG. Analisou-se o transcriptoma das células T convencionais, com e sem activação, e das células  $T_{reg}$  para se estudar os genes suprimidos pelo Foxp3. Fez-se também o silenciamento da expressão do Foxp3 através do uso de RNA de interferência (siRNA). Para se excluir a possibilidade de o SATB1 estar também a reprimir o Foxp3 nas células T convencionais, foram usados siRNA para SATB1 em células T *naive*. Com o objectivo de se saber se a regulação do gene codificante do SATB1 era conservado nas  $T_{reg}$  humanas e de ratinho, a expressão de

SATB1 foi analisada por PCR quantitativo, *immunoblot*, citometria de fluxo e microscopia confocal, em células T de ratinho. Foram efectuados estudos de *chromatin immunoprecipitation (ChIP) tiling assays* e ensaios com o promotor do Foxp3 usando-se cromatina de  $T_{reg}$  humanas, assim como abordagens preditivas *in silico* por bioinformática para confirmação dos resultados do PCR quantitativo. *Luciferase reporter assays* para seis das regiões de ligação do Foxp3 ao locus do SATB1 foram também efectuados. A regulação epigenética, estudada por metilação do ADN, da transcrição do SATB1 nas  $T_{reg}$ , e a identificação dos MicroRNA reguladores pós-transcricionais, foram outras das abordagens efectuadas pelos investigadores. Estes e outros ensaios, com o objectivo de se estudar a função supressora do Foxp3 no locus do SATB1 foram realizados, mas por serem tão extensos optou-se por não os descrever na totalidade.

**Resultados:** Foi identificado o gene que codifica o organizador do genoma SATB1 dentro dos genes que mais são mais suprimidos nas  $T_{reg}$  humanas e de ratinho. Os autores demonstraram que a repressão do SATB1 nas  $T_{reg}$  era mediada através do controlo transcricional do Foxp3 no locus do SATB1, directamente pela repressão do referido locus e indirectamente pela indução de microRNA dependentes de Foxp3. A libertação do SATB1 do controlo pelo Foxp3 nas  $T_{reg}$  causou a perda da função supressora destas células, o estabelecimento de programas transcricionais de células  $T_{efect}$  e a indução de citocinas.

**Conclusão:** O controlo do SATB1 pelo Foxp3 é um mecanismo essencial para a manutenção das funções das  $T_{reg}$ .

**Comentários:** Os resultados deste estudo são muito importantes, uma vez que foi exaustivamente demonstrado que a função supressora das  $T_{reg}$  depende, não só dos genes sobre dependentes de Foxp3, mas também repressão específica de moléculas, como o SATB1, para que a função de células T efectoras não aconteça nestas células. Ocorre então uma hierarquia de fenómenos repressores que asseguram que as células  $T_{reg}$  mantenham a sua acção. Estas evidências suportam a ideia de que existe uma rede activa de regulação da função das células T na periferia, em vez de uma diferenciação terminal. A referida plasticidade parece indicar que sob determinadas condições inflamatórias as células  $T_{reg}$  podem ganhar função efectora, assim que o Foxp3 seja reprimido.