

PREDICTIVE VALUES OF ALPHA-GAL IgE LEVELS AND ALPHA-GAL IgE: TOTAL IgE RATIO AND ORAL FOOD CHALLENGE PROVEN MEAT ALLERGY IN A POPULATION WITH A HIGH PREVALENCE OF REPORTED RED MEAT ALLERGY

Mabelane T, Basera W, Botha M, Thomas HF, Ramjith J, Levin ME

Pediatr Allergy Immunol 2018;29:841-9

Introdução: A sensibilização alfa-gal está associada a reações anafiláticas graves às carnes vermelhas. Desconhecem-se os níveis de IgE específica (sIgE) que se correlacionam com maior risco desta alergia.

Métodos: Estudo transversal realizado numa população rural (Mqanduli/África do Sul) com elevada prevalência de alergia às carnes vermelhas, com o objetivo de avaliar a sensibilização a alfa-gal. Foram incluídos 131 doentes com história de alergia às carnes vermelhas e 26 controlos selecionados do mesmo ambiente familiar. Os dados foram obtidos através: 1) aplicação de questionário (dados demográficos, clínica, história de exposição a picada de carraça, escabiose, parasitose intestinal); 2) colheita de sangue para doseamento de IgE total e sIgE por ImmunoCAP®Phadia para carne bovina, porco, cordeiro, alfa-gal, gato, *Ascaris*; e 3) realização de prova de provocação oral (PPO) com salsicha bovina.

Resultados: Dos doentes com história de alergia, 84 (F 56 (66,7%); 55≤13 anos; 25>18 anos) foram diagnosticados com alergia alfa-gal (3 com sIgE alfa-gal elevada + 81 PPO positiva). Destes, 90,5% reportaram

múltiplas reações, sendo 7,1% dose dependentes. Na PPO os sintomas foram reportados entre os 45-375min (105).

A sensibilização a alfa-gal revelou ser um preditor significativo de alergia às carnes vermelhas (OR 2,12 (IC 1,39-3,21) $p<0,001$), assim como a taxa alfa gal/IgE total (OR 7,32 (IC 2,62-20,42) $p<0,001$). O valor de sIgE alfa-gal e de taxa alfa-gal/IgE total acima do qual existe 95% de probabilidade de apresentar alergia às carnes vermelhas foi de 5,5 kU/L e 2,1% respetivamente.

Foram ainda distinguidos dois fenótipos de alergia alfa-gal: 1) doentes que reportaram dor abdominal moderada sem outros sintomas acompanhantes (17; 21%) apresentaram sIgE alfa-gal e taxa mais baixas; e 2) doentes que reportaram sintomas objetivos (64; 79%), como vômitos e diarreia (77,7%), urticária/angioedema (53,1%) ou sintomatologia grave: sintomas respiratórios, hipoperfusão (4,9%), que apresentaram valores de sIgE alfa-gal e taxa mais elevados.

Conclusão: A maioria dos doentes alérgicos às carnes vermelhas por sensibilização a alfa-gal manifestam sintomas gastrointestinais precocemente. Valores de sIgE alfa-gal>5,5kU/L e/ou taxa>2,1% podem ser utilizados como fortes preditores da probabilidade de alergia às carnes vermelhas.

Comentário: Este é considerado o maior estudo de alergia alfa-gal descrito, pois foi realizado numa população com elevada prevalência de alergia às carnes vermelhas.

Esta alergia surge em doentes mais jovens e é mais prevalente no sexo feminino, ao contrário da maioria dos estudos, onde o sexo masculino é predominante. O tempo médio de aparecimento dos sintomas é também menor, comparativamente ao descrito em outros estudos,

o que pode estar relacionado com o facto de a PPO ser realizada em meio controlado, o que permite a sua identificação precoce.

O estudo propõe um valor preditivo de sIgE alfa-gal e taxa alfa-gal/IgE total para diagnóstico de alergia às carnes vermelhas nos doentes sensibilizados a alfa-gal, salientando a importância do diagnóstico molecular nestes doentes.

Com base nas PPO os autores sugerem dois fenótipos. Relativamente ao fenótipo com queixas abdominais isoladas, que podem mimetizar uma intoxicação alimentar, destaca-se a necessidade de uma abordagem diagnóstica específica.

A exposição às picadas de carraças, escabiose e parasitoses intestinais é considerada um fator de risco para a sensibilização alfa-gal e consequente alergia às carnes vermelhas. A implementação de medidas de controlo desta exposição são importantes para diminuir este risco.

Mara Fernandes

Interna de Formação Específica de Imunoalergologia
Serviço de Imunoalergologia
Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar
Universitário Lisboa Norte, EPE
Unidade de Imunoalergologia
Hospital Dr. Nélio Mendonça, SESARAM EPE, Funchal

CONTROVERSIES IN DRUG ALLERGY: TESTING FOR DELAYED REACTIONS

Phillips EJ, Bigliardi P, Bircher AJ, Broyles A, Chang YS, Chung WH, Lehloeny R, Mockenhaupt M, Petter J, Pirmohamed M, Roujeau JC, Shear NH, Tanno LK, Trubiano J, Valluzi R, Barbaud A

J Allergy Clin Immunol 2019;143:66-73

Este artigo de revisão é um dos documentos de consenso desenvolvidos no Simpósio Internacional de Alergia a Fármacos no Congresso conjunto entre a AAAAI e WAO.

Uma reação imunomediada tardia a fármacos ocorre por definição 6 horas após a administração da dose. Algumas manifestações possíveis são o exantema maculopular (EMP), síndrome Stevens-Johnson (SSJ)/necrólise epidérmica tóxica (NET), Síndrome *drug rash with eosinophilia and systemic symptoms* (DRESS).

A maioria destas reações são mediadas por células T. O avanço no conhecimento destes mecanismos levaram à revisão da classificação de Gell-Coombs, ao desenvolvimento de novas hipóteses relativamente aos mecanismos responsáveis pela ativação das células T e ainda à associação entre o HLA de classe I e reações tardias graves (SSJ/NET e DRESS).

É consensual a importância dos testes intradérmicos (TID) e epicutâneos (TE) na classificação destas reações e no estudo de reatividade cruzada entre fármacos estruturalmente semelhantes.

Apesar das concentrações máximas não irritativas utilizadas nos TID serem consensuais no diagnóstico de reações imediatas, considera-se que podem não ser suficientes para a estimulação de uma resposta mediada por célula T.

Os TID são considerados mais fiáveis que os TE no estudo de reações tardias e a sua segurança na investigação de EMP e DRESS já foi demonstrada.

Para a realização dos TE existem poucas moléculas comercializadas com este fim, sendo necessário na maioria das vezes efetuar diluições (20 ou 30%) a partir do fármaco na forma disponibilizada no mercado.

A prova de provocação (PP) é o *gold standard* do diagnóstico, mas de uma forma geral contraindicada no caso de uma reação grave. No caso de reações tardias bem documentadas, a utilização de uma dose única na PP é considerada segura, e PP de vários dias é desaconselhada.

Nenhum dos métodos de diagnóstico tem 100% de valor preditivo negativo, devendo ser considerada uma abordagem combinada com os métodos disponíveis.

Comentário

Este artigo apresenta as mais recentes atualizações no conhecimento científico em relação à abordagem das reações tardias a fármacos. Faz uma revisão prática dos métodos de diagnóstico *in vivo* disponíveis no estudo destas reações e sintetiza muito bem os aspetos consensuais e os mais controversos.

Os autores focam a implementação de rastreios pré-prescrição de abacavir (HLA-B*57:01) e carbamazepina (HLA-B*15:02) em alguns grupos de doentes, permitindo a prevenção de reações adversas graves.

Os autores alertam-nos ainda para o facto de as concentrações a utilizar nos testes ID publicadas não se referirem em concreto ao estudo de reações tardias, podendo estas ser insuficientes para estimular as células T. Considerando esta observação podemos admitir a utilidade de, no estudo de reações tardias, realizar TID com concentrações superiores às publicadas, desvalorizando uma possível reação irritativa imediata e interpretando o teste apenas na leitura tardia.

Mesmo entre as *guidelines* publicadas pelas várias sociedades científicas existem diferenças em relação à metodologia e interpretação dos testes, assim como à seleção de doentes candidatos a PP com testes negativos. É necessária uma standardização dos métodos de diagnóstico de forma ser possível a comparação de estudos e melhor percepção da eficácia dos vários testes disponíveis.

Bárbara Kong Cardoso

Interna de Formação Específica de Imunoalergologia,
Serviço de Imunoalergologia do Centro Hospitalar de
Setúbal

HYPERSENSITIVITY REACTIONS TO THERAPEUTIC MONOCLONAL ANTIBODIES: PHENOTYPES AND ENDOTYPES

Isabwe G, Garcia Neuer M, de Las Vecillas Sanchez L, Lynch D, Marquis K, Castells M.

J Allergy Clin Immunol 2018;142:159-70

Nos últimos anos, os anticorpos monoclonais têm revolucionado o tratamento de neoplasias e doenças inflamatórias, estando a sua crescente utilização associada a um aumento das reações de hipersensibilidade (RH). A ocorrência de RH pode levar à descontinuação de tratamentos de primeira linha, por receio de reacções mais graves ou mesmo morte, pelo que o correto diagnóstico e orientação destes doentes por Imunoalergologia assume um papel fulcral.

Dado que os anticorpos monoclonais são fármacos recentes, a abordagem diagnóstica perante RH ainda não se encontra bem definida. Desta forma, Isabwe *et al* apresentam a descrição da maior série de doentes com RH a anticorpos monoclonais submetidos a dessensibilização (526 dessensibilizações a 16 anticorpos monoclonais, em 104 doentes), propondo uma classificação para estas RH baseada na evidência, no que diz respeito aos fenótipos clínicos, endótipos e biomarcadores.

Com base nos resultados obtidos foi proposta uma classificação das RH em quatro fenótipos: tipo I (mediado/não mediado pela IgE), mediado por citocinas, misto (tipo I/mediado por citocinas) e tipo IV (tardio). As RH de fenótipo tipo I foram as mais frequentes, com elevada incidência de urticária.

A dessensibilização surge como um procedimento seguro e eficaz na manutenção de terapêuticas em doentes com reações mediadas por citocinas e de tipo I, tendo vindo a ser aplicada em diversos doentes com RH a anticorpos monoclonais incluídos neste perfil.

As reações durante a dessensibilização foram significativamente menos graves do que as reações iniciais,

tendo ocorrido apenas em 23%, a maioria ligeiras, e no último passo da dessensibilização corroborando a segurança deste procedimento.

De destacar que durante as dessensibilizações se verificou uma alteração do fenótipo tipo I para mediado por citocinas na maioria das reações ocorridas, sendo que este mecanismo de transição não é bem compreendido. Uma possível explicação assenta na utilização de a pré-medicação poder bloquear RH de tipo I, mas não impedir a libertação de citocinas. No entanto, esta hipótese não explica a diferença de incidência de RH tipo I e mediadas por citocinas na apresentação inicial, sugerindo-se a ocorrência de um *switch* entre diferentes tipos de fenótipo no decurso da dessensibilização.

No que respeita aos biomarcadores que poderão ajudar na identificação de fenótipos, os autores avaliaram a triptase, IL-6 e os TC. A elevação da triptase foi associada a sintomas compatíveis com RH tipo I e a elevação de IL-6 a sintomas compatíveis com RH mediadas por

citocinas. Os TC ainda não se encontram estandardizados para estes fármacos, mas parece terem utilidade na estratificação do risco, uma vez que TC positivos foram associados a uma maior gravidade da reação inicial e maior risco de reações de tipo I durante a dessensibilização. Infelizmente, a natureza retrospectiva deste estudo acabou por comprometer as conclusões ao nível da utilidade de biomarcadores, uma vez que estes não foram pedidos de forma protocolada em todos os doentes.

Em suma, as dessensibilizações com anticorpos monoclonais parecem ser seguras. No entanto, na prática clínica a abordagem fenótipo/endótipo com base em biomarcadores permanece bastante limitada, com pouca viabilidade em centros clínicos sem investigação.

Joana Barradas Lopes

Interna de Formação Específica de Imunoalergologia,
Serviço de Imunoalergologia do Centro Hospitalar de
Vila Nova de Gaia / Espinho