

EFICÁCIA DO TRATAMENTO COM OMALIZUMAB NA URTICÁRIA CRÓNICA ESPONTÂNEA RESISTENTE À TERAPÊUTICA HABITUAL COMBINADA

Pedro Morais Silva¹, Ana Mendes¹, Ana Célia Costa¹, Manuel Pereira Barbosa¹

¹Serviço de Imunoalergologia/Immuneallergy Department, Hospital de Santa Maria EPE, Centro Hospitalar Lisboa Norte, Lisboa, Portugal

RESUMO – A urticária crónica (UC) consiste num quadro cutâneo de duração superior a 6 semanas, caracterizada pelo aparecimento de lesões máculo-papulares eritematosas e pruriginosas, com uma duração individual inferior a 24 horas. É uma patologia relativamente frequente que causa morbilidade significativa. Atualmente, o seu tratamento com fármacos para além dos anti-histamínicos-H1 não foi exaustivamente estudada.

Descrevemos um caso de UC grave, resistente à terapêutica convencional com doses elevadas de anti-histamínicos-H1, corticodependente, no qual o tratamento com o anticorpo monoclonal anti-IgE omalizumab permitiu o controlo da urticária e a interrupção de corticoides sistémicos. Não se observaram reações adversas e o fármaco permaneceu eficaz ao longo de 18 meses de terapia.

É posteriormente apresentada uma revisão da literatura relativa à utilização deste fármaco, com ênfase nas suas características a longo prazo.

PALAVRAS-CHAVE – Antialérgicos; Anticorpos monoclonais; Anti-histamínicos-H1; Terapia combinada; Urticária.

SUCCESSFUL USE OF OMALIZUMAB IN A PATIENT WITH H1-ANTIHISTAMINE-REFRACTORY CHRONIC SPONTANEOUS URTICARIA

ABSTRACT – Chronic urticaria (CU) is characterized by an evanescent, itchy wheal and flare reaction that does not resolve completely after 6 weeks. It is a relatively frequent disease that causes significant morbidity. Its therapy with drugs other than H1-antihistamines has not yet been exhaustively studied, but recently some promising treatment options have been described.

We describe a case of severe, corticosteroid-dependent CU that was resistant to conventional treatment with high doses of H1-antihistamines. In this case, treatment with omalizumab, an anti-IgE monoclonal antibody, allowed control of urticaria symptoms and permitted corticosteroid interruption. No adverse reactions were reported and the drug remained effective during 18 months of therapy.

We present a review of the available literature concerning the use of omalizumab in CU, emphasizing information about its long-term efficacy.

KEY-WORDS – Anti-allergic agents; Antibodies, monoclonal; Histamine H1 antagonists; Drug therapy, combination; Urticaria.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

No conflicts of interest.

Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

No sponsorship or scholarship granted.

Caso Clínico

Direito à privacidade e consentimento escrito / Privacy policy and informed consent: Os autores declaram que pediram consentimento ao doente para usar as imagens no artigo. *The authors declare that the patient gave written informed consent for the use of its photos in this article.*

Recebido/Received - Outubro/October 2013; Aceite/Accepted - Dezembro/December 2013

Correspondência:

Dr. Pedro Morais Silva
Tv. Henrique Cardoso 96, RC
1700-288 Lisboa, Portugal
Email: pedrotiagosilva@gmail.com
Tel.: +351 91 73 74 928

INTRODUÇÃO

A urticária é caracterizada pelo aparecimento de lesões máculo-papulares eritematosas, pruriginosas, com uma duração individual inferior a 24 horas, associadas ou não a angioedema. Quando esta sintomatologia persiste mais de 6 semanas denomina-se de urticária crónica (UC). Esta patologia pode ser induzida quer por estímulos físicos (urticária física), quer por outros estímulos (colinérgica, aquagénica, etc) ou ocorrer na ausência de um desencadeante específico classificando-se então como urticária crónica espontânea (UCE)¹.

Apesar da etiologia ser desconhecida, em aproximadamente 50% dos casos de UCE¹ foram identificados autoanticorpos anti-IgE e/ou anti-FcεRI, o que parece sugerir a existência dum mecanismo autoimune subjacente.

A UC é uma patologia relativamente frequente², com impacto significativo na qualidade de vida, afetando sono, atividades diárias, vida profissional e interação social.

De acordo com as últimas recomendações da *European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI)/Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN)/European Dermatology Forum (EDF)/World Allergy Organization (WAO)*³, o objetivo do tratamento de todos os tipos de urticária deve ser o controlo total dos seus sintomas. Para tal, as causas subjacentes devem ser investigadas e se possível eliminadas e tratamento sintomático deve ser instituído de acordo com a sua gravidade. Os fármacos de primeira linha são os anti-histamínicos-H1 não-sedativos, que nos casos recalcitrantes podem ser administrados em doses até 4 vezes superiores à habitualmente utilizada. Na ausência de resposta satisfatória, o anti-histamínico deve ser

alterado ou adicionado um antagonista do recetor dos leucotrienos. A última linha terapêutica, inclui diversos fármacos, como os antihistamínicos-H2, a ciclosporina, a dapsona e o omalizumab. Exacerbações de UCE podem ser tratadas com corticóides sistémicos, devendo ser evitados tratamentos prolongados devido aos seus efeitos secundários inerentes³.

De modo a uniformizar os critérios de avaliação destes doentes na prática clínica, nomeadamente a gravidade da urticária, as recomendações sugerem a utilização do *urticaria activity score (UAS)*, no qual são somados pontos atribuídos à intensidade do prurido (0-nenhum a 3-intenso) e número de pápulas (0-nenhumas a 3-mais de 12), num total de 0 a 6 valores diários¹.

O omalizumab (Novartis, Suíça) é um anticorpo monoclonal IgG humanizado, que através da ligação ao domínio Cε3 da IgE livre, impede a ligação desta aos recetores de alta e baixa afinidade (FcεRI e FcεRII), presentes nas membranas dos mastócitos, basófilos, eosinófilos e linfócitos, reduzindo assim a libertação de mediadores inflamatórios como histamina, leucotrienos e citocinas⁴. Reduz também a expressão de recetores FcεRI na superfície dos basófilos e previne o aumento dos seus níveis induzidos pela IgE nos mastócitos cutâneos⁵. Este fármaco encontra-se aprovado no nosso país para o tratamento de asma alérgica persistente moderada a grave. A sua administração é subcutânea, em intervalos de duas a quatro semanas, sendo a dose na asma individualizada em função do valor da IgE total sérica e do peso do doente. Apresenta um bom perfil de tolerância, estando descritos efeitos adversos pouco frequentes, na sua maioria ligeiros, embora já tenham sido reportados raros casos de anafilaxia⁶.

Desde 2007, vários casos de UCE tratados com omalizumab com sucesso com têm sido descritos na

literatura^{7,8}. Dois estudos multicêntricos, controlados, randomizados e duplamente cegos avaliaram a eficácia deste tratamento num grupo de 90 doentes com UCE⁹ e num subgrupo de 49 doentes com UCE e anticorpos anti-tiroperoxidase¹⁰. Ambos demonstraram um efeito rápido e eficaz de omalizumab nos sinais e sintomas da UCE. Subsequentemente, dois estudos^{11,12} desenhados para avaliar a segurança e eficácia do fármaco no tratamento de UCE em doentes dos 12 aos 75 anos, demonstraram que o fármaco tem um bom perfil de segurança e que é eficaz, em doses fixas de 300mg a cada 4 semanas, a controlar os sintomas de UCE, em alguns casos imediatamente após a primeira dose.

O omalizumab está disponível na Europa desde 2005 e no nosso hospital desde 2007. O objetivo deste trabalho é reportar a eficácia e segurança do omalizumab no tratamento da UCE grave corticodependente, resistente a outras terapêuticas de última linha, através da descrição de um dos doentes tratados no nosso Hospital de Dia de Imunoalergologia.

CASO CLÍNICO

Descreve-se o caso de uma doente caucasiana de 23 anos, natural de Lisboa, referenciada à consulta de Imunoalergologia por queixas com duração de 8 semanas de máculas e pápulas eritematosas e pruriginosas, generalizadas de duração individual inferior a 24 horas, com desaparecimento à digito-pressão e edema ocasional das mãos e pés, sem fatores desencadeantes aparentes. Os testes cutâneos por picada e análises laboratoriais (incluindo função tiroideia, valores de complemento e imunoglobulinas) não apresentavam alterações. Não foram identificados anticorpos anti-tiroideus ou outros autoanticorpos e as serologias virais foram negativas. O teste de soro autólogo, realizado para determinação de autoreactividade, foi positivo. Na avaliação inicial, a doente apresentava queixas de prurido intenso e pápulas em cerca de 10 localizações simultaneamente (UAS=5).

O controlo da patologia foi insatisfatório com a utilização alternada de diversos anti-histamínicos-H1 em doses elevadas (ebastina, levocetirizina 4x/dia) em associação com ranitidina 300mg/dia e montelucaste 10mg/dia, pelo que foi iniciada prednisolona numa dose inicial de 40mg/dia. Esta foi eficaz na redução de sintomas, mas as diversas tentativas de redução da dose abaixo de 30mg/dia resultaram invariavelmente no reaparecimento das lesões cutâneas. Nesta fase, a doente foi proposta para tratamento mensal com

imunoglobulina G humana endovenosa 400mg/kg/dia. Apresentou, após 2 meses de terapêutica uma resposta parcialmente favorável (UAS=2), que possibilitou uma redução de corticoide para 10mg/dia, não sendo possível reduzir para além desta dose por reaparecimento das lesões. Esta foi portanto mantida durante 30 meses, após os quais a doente apresentava *facies cushingóide*, aumento de peso de 35kg (correspondente a 58% do seu peso original, IMC 33,5kg/m²) e aumento do perímetro abdominal (86 para 102cm). Foi então interrompida a imunoglobulina e feita proposta para terapêutica com omalizumab subcutâneo 300mg de 4/4 semanas. A doente assinou consentimento informado antes do início do tratamento.

Após a primeira administração observou-se melhoria evidente da urticária, com desaparecimento do prurido e redução do número de pápulas (UAS=1). Antes da terceira administração, a doente encontrava-se sem lesões e sem prurido (UAS=0), pelo que se reduziu gradualmente a prednisolona e ebastina e se interrompeu ranitidina e montelucaste.

Não foram observados efeitos adversos associados à administração do fármaco. Todas as administrações foram efetuadas sob vigilância, em hospital de dia de Imunoalergologia. Após suspensão da prednisolona observou-se gradualmente reversão da *facies cushingóide*, diminuição de peso e do perímetro abdominal.

Após 12 meses de tratamento com omalizumab, devido à boa evolução do quadro, os intervalos entre cada dose de omalizumab foram progressivamente aumentados (para 6/6 e posteriormente 8/8 semanas). Aos 18 meses de tratamento, após um intervalo de 8 semanas entre doses, a doente encontrava-se assintomática, pelo que se optou pela suspensão de omalizumab. Doze semanas depois, verificou-se reaparecimento das lesões cutâneas e prurido intenso, com ausência de resposta à terapêutica convencional semelhante à anterior. A terapêutica com omalizumab foi reintroduzida, mais uma vez com resultados favoráveis após primeira administração.

DISCUSSÃO

A UCE é uma doença que causa morbidade significativa. Atualmente, o tratamento desta patologia com fármacos para além dos anti-histamínicos não foi exaustivamente estudada e frequentemente depende da experiência individual de cada centro. Apresentamos um caso de UCE grave resistente à terapêutica convencional em doses elevadas, corticodependente,

Caso Clínico

no qual o tratamento com omalizumab permitiu o controle da urticária e remissão dos efeitos secundários da corticoterapia sistêmica prolongada.

O omalizumab tem como indicação o tratamento de asma alérgica grave, mas tal como em vários estudos europeus e americanos^{11,12}, no nosso Serviço tem sido demonstrada a sua utilização com sucesso no tratamento de UCE^{13,14} e eczema atópico^{15,16}.

O omalizumab demonstrou ser um fármaco seguro. Todas as sessões foram efetuadas de acordo com um protocolo de observação pós-administração e não se observaram efeitos adversos, imediatos ou tardios.

Parece ocorrer uma melhoria rápida das manifestações cutâneas, sendo frequente a resolução total de sintomas antes da quarta administração e em alguns casos tão cedo como 48 horas após a primeira injeção^{9,11-14}. No nosso caso, a doente apresentou controlo total da patologia após a segunda administração do fármaco. O mecanismo subjacente à rapidez desta resposta é ainda desconhecido, mas sugere a existência de um mecanismo de ação distinto do que ocorre em doentes asmáticos. Estudos que avaliaram a cinética do recetor FcεRI⁴ após a administração sugerem que antes da diminuição do número de recetores, uma redução rápida dos níveis da IgE plasmática poderá, de forma inespecífica, inibir a desgranulação dos mastócitos e basófilos por mecanismos independentes da densidade de recetores à superfície⁵. Mais estudos seriam necessários para comprovar inequivocamente esta teoria.

A positividade do teste do soro autólogo nesta doente parece apontar para a existência de um fator de autoreatividade em circulação. Não foi realizada a pesquisa de autoanticorpos anti-IgE e/ou anti-FcεRI pelo indisponibilidade do método no nosso centro, pelo que não pode ser estabelecido o diagnóstico definitivo de UC autoimune, de acordo com os consensos mais recentes¹⁷. No entanto, o omalizumab parece ser eficaz em doentes com UC independentemente da presença de auto-imunidade⁸.

O mecanismo através do qual omalizumab induz remissão a longo-prazo é também pouco claro. Os estudos que incluíram um período de seguimento verificaram que a maioria dos doentes com UC regressa ao seu estado clínico prévio, após aproximadamente 10 semanas da interrupção do fármaco. No caso apresentado, os sintomas surgiram ligeiramente mais tarde, na 12^a semana após suspensão. Assim, o omalizumab não aparenta ser, na maioria dos casos, uma terapêutica curativa - Embora seja eficaz no controlo sintomático, não altera a história natural da doença. Porém, como a UC é habitualmente uma patologia autolimitada, a

utilização judiciosa deste fármaco poderá providenciar alívio a doentes graves, com impacto significativo na sua qualidade de vida, durante o período de maior atividade da doença, quando as linhas terapêuticas anteriores falham.

Não existem recomendações acerca da melhor forma de manejar o fármaco a longo-prazo. Da experiência dos autores, após estabilização da doença, já que alguns doentes parecem permanecer assintomáticos para além do período de 4 semanas, parece lícito tentar aumentar gradualmente o intervalo entre administrações, salvaguardando-se que do ponto de vista teórico, existe pouca probabilidade que após 8 semanas exista ação farmacológica de omalizumab.

Em resumo, o tratamento com omalizumab parece ser uma alternativa segura e eficaz em doentes com UC grave e resistente a outros tratamentos. Apresenta um início de ação rápida e não parece perder a sua eficácia pelo menos após 18 meses. No entanto, pode ter efeitos secundários e carece de estudos que estabeleçam a forma mais eficaz para a sua utilização a longo-prazo. A sua administração deve ser bem fundamentada e efetuada em centros experientes com a sua utilização.

BIBLIOGRAFIA

1. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Canonica GW, Church MK, Giménez-Arnau A, et al. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy*. 2009; 64(10):1417-26.
2. Zazzali JL, Broder MS, Chang E, Chiu MW, Hogan DJ. Cost, utilization, and patterns of medication use associated with chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012; 108(2):98-102.
3. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Canonica GW, Church MK, Giménez-Arnau A, et al. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria. *Allergy*. 2009; 64(10):1427-43.
4. Beck LA, Marcotte GV, MacGlashan D, Togias A, Saini S. Omalizumab-induced reductions in mast cell FcεRI expression and function. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 114:527-30.
5. Oliver JM, Tarleton CA, Gilmartin L, Archibeque T, Qualls CR, Diehl L, et al. Reduced FcεRI-mediated release of asthma-promoting cytokines and chemokines from human basophils during omalizumab therapy. *Int Arch Allergy Immunol*. 2010; 151:275-84.

Caso Clínico

6. Corren J, Casale TB, Lanier B, Buhl R, Holgate S, Jimenez P. Safety and tolerability of omalizumab. *Clin Exp Allergy*. 2009; 39(6):788-97.
7. Spector SL, Tan RA. Effect of omalizumab on patients with chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2007; 99(2):190-3.
8. Ferrer M, Gamboa P, Sanz ML, Goikoetxea MJ, Cabrera-Freitag P, Javaloyes G et al. Omalizumab is effective in nonautoimmune urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 127(5):1300-2.
9. Saini S, Rosen KE, Hsieh HJ, Wong DA, Conner E, Kaplan A et al. A randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of single-dose omalizumab in patients with H1-antihistamine-refractory chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 128(3):567-73.
10. Maurer M, Altrichter S, Bieber T, Biedermann T, Bräutigam M, Seyfried S et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic urticaria who exhibit IgE against thyroperoxidase. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 128(1):202-9.
11. Maurer M, Rosen K, Hsieh HJ, Saini S, Grattan C, Gimenez-Arnau A, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med*. 2013; 368:924-35.
12. Kaplan A, Ledford D, Ashby M, Canvin J, Zazalli J, Conner E, et al. Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticarial despite standard combination therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 132:101-9.
13. Costa AC, Silva PM, Dias JG, Mendes A, Pedro E, Barbosa MP. Treating Chronic Urticaria With Omalizumab - Our Experience In An Immunoallergy Department. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 129(2):AB225.
14. Costa AC, Silva PM, Dias JG, Mendes A, Pedro E, Barbosa MP. Efficacy of omalizumab in seven patients with treatment-resistant chronic spontaneous urticaria. *Allergy*. 2012; 67(96):452.
15. Luz S, Silva PM, Costa AC, Santos AS, Pedro E, Barbosa MP. O Papel do Omalizumab na Dermatite Atópica Grave. *Rev Port Dermatol Venereol*. 2011, 69 (2): 34-9.
16. Mendes AM, Costa AC, Luz S, Pedro E, Barbosa MP. Omalizumab – one year experience in the treatment of severe Atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 129(2):AB38.
17. Konstantinou GN, Asero R, Ferrer M, Knol EF, Maurer M, Raap U et al. EAACI taskforce position paper: evidence for autoimmune urticaria and proposal for defining diagnostic criteria. *Allergy*. 2013; 68(1):27-36.