

Caracterização clínica e laboratorial de doentes com rinite alérgica sensibilizados a Der p 23

Clinical and laboratory characterization of patients with allergic rhinitis sensitized to Der p 23

Data de receção / Received in: 09/05/2024

Data de aceitação / Accepted for publication in: 27/04/2025

Rev Port Imunoalergologia 2025; 33 (3): 183-189

Sónia Garcia¹ , José Ferreira¹ 

¹ Serviço de Imunoalergologia da Unidade de Saúde Local Gaia e Espinho, Vila Nova de Gaia, Portugal

Contribuições dos autores: Sónia Garcia – Concetualização, Curadoria dos dados, Análise formal, Investigação, Metodologia, Visualização, Redação do rascunho original, Redação – revisão e edição; José Ferreira – Administração do projeto, Supervisão, Validação

Prémio: Este trabalho intitulado “Caracterização clínica e laboratorial de doentes com rinite alérgica sensibilizados a Der p23” recebeu prémio Roxall na SPAIC 2023.

RESUMO

Introdução: A sensibilização a ácaros do pó afeta uma elevada percentagem da população mundial, tendo impacto clínico e económico. A sensibilização a Der p 23 tem sido associada a rinite mais sintomática e a maior gravidade da asma. **Objetivo:** Neste trabalho pretende-se caracterizar doentes com rinite alérgica sensibilizados a Der p 23. **Métodos:** Incluíram-se doentes com rinite alérgica (associada ou não a asma) sensibilizados a Der p 23 entre dezembro de 2020 e janeiro de 2023. Foram utilizadas IgE total, IgE específicas para *Dermatophagoides pteronyssinus* (Dp) e *Dermatophagoides farinae* (Df) e os moleculares, Der p 1, Der p 2, Der p 10, e Der p 23. Na análise estatística, compararam-se os valores analíticos de acordo com a gravidade da rinite, com presença concomitante de asma e com o controlo da asma. **Resultados:** Foram incluídos 66 doentes, 53% do sexo feminino, com idade mediana de 23,7 anos (P25-P75: 3-52). Sessenta e um por cento dos participantes apresentavam rinite moderada-grave e 71% asma ligeira (dos 40 (61%) com asma). Na população estudada, 80% apresentavam sensibilização a Der p 1, 75% a Der p 2 e 19% a Der p 10. Seis doentes (9%) estavam monossensibilizados a Der p 23. Os valores de IgE para Der p 1, Der p 2 e Der p

<http://doi.org/10.32932/rpia.2025.06.163>

23 foram significativamente superiores no grupo de doentes com rinite moderada-grave versus rinite ligeira. Os valores de IgE total, IgE Dp, IgE Df, Der p 2 e Der p 23 foram significativamente superiores na rinite associada a asma versus rinite isolada. Valores mais elevados de IgE total, IgE Dp e IgE Df associaram-se a maior frequência de asma não controlada. **Conclusão:** Nos doentes com rinite alérgica sensibilizados a Der p 23, os níveis elevados de Der p 1, Der p 2, e Der p 23 associaram-se a fenótipos mais graves de rinite alérgica, devendo estes parâmetros ser considerados na avaliação destes doentes. Menos de 10% destes doentes eram monossensibilizados a Der p 23. Os valores mais elevados de IgE total e específicas para Dp e Df são relevantes na associação com a presença de asma e com o seu não controlo.

Palavras-chave: Ácaros, Der p 23, IgE específica, rinite alérgica.

© 2025 Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica. Published by Publicações Ciência e Vida. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

ABSTRACT

Background: Sensitization to dust mites affects a high percentage of the world population, with clinical and economic impact. Sensitization to Der p 23 has been associated with more symptomatic rhinitis and higher asthma severity. **Objective:** This work intends to characterize patients with allergic rhinitis who are sensitized to Der p 23. **Methods:** Patients with allergic rhinitis (associated or not with asthma) sensitized to Der p 23 were included between December 2020 and January 2023. Total IgE, specific IgE to *Dermatophagoides pteronyssinus* (Dp) and *Dermatophagoides farinae* (Df), and the molecular allergens Der p 1, Der p 2, Der p 10, and Der p 23 were determined. In the statistical analysis, analytical results were compared according to the severity of rhinitis, the presence of concomitant asthma, and asthma control. **Results:** Sixty-six patients were included, 53% female, with a median age 23,7 years, IQR (3-52). Sixty-one percent of the participants had moderate-severe rhinitis, and 71% had mild asthma (out of 40(61%) with asthma). In the studied population, 80% were sensitized to Der p 1, 75% to Der p 2, and 19% to Der p 10; six patients (9%) were monosensitized to Der p 23. The values of IgE to Der p 1, Der p 2, and Der p 23 were significantly higher in the group of patients with moderate-severe rhinitis versus mild rhinitis. Total IgE, IgE to Dp, Df, Der p 2, and Der p 23 were significantly higher in rhinitis associated with asthma versus isolated rhinitis. Higher values of total IgE, IgE to Dp, and IgE to Df were associated with an increased frequency of uncontrolled asthma. **Conclusion:** In patients with allergic rhinitis sensitized to Der p 23, high levels of Der p 1, Der p 2, and Der p 23 were associated with more severe allergic rhinitis phenotypes, underscoring the need to assess these parameters when evaluating these patients. Less than 10% of these patients were monosensitized to Der p 23. The higher values of total IgE and specific IgE to Dp and Df are relevant both in the association with the presence of asthma and its lack of control.

Keywords: House dust mites, Der p 23, Specific IgE, allergic rhinitis.

© 2025 Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica. Published by Publicações Ciência e Vida. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUÇÃO

 Os ácaros são uma das causas mais frequentes de patologia alérgica como a rinite, a asma e a dermatite atópica, sendo responsáveis por sintomas em cerca de 2% da população mundial, com elevado impacto económico associado (1,2).

Em Portugal, o *Dermatophagoides pteronyssinus* (Dp) é a espécie mais prevalente, estando descritos cerca de 35 alérgenos moleculares (3). De norte a sul do país os alérgenos moleculares *major* mais frequentes na nossa população são o Der p 1, Der p 2, e Der p 23 (1,4,5).

A eficácia da imunoterapia específica (IT) está claramente demonstrada para doentes sensibilizados a alérgenos *major* do grupo 1 e 2. No entanto, a sua aplicabilidade clínica não está estabelecida para os doentes sensibilizados ao grupo 23, sendo necessários mais estudos (6).

A sensibilização a Der p 23 encontra-se em cerca de 75% dos doentes sensibilizados a ácaros a nível europeu, tendo comprovado o seu elevado poder alérgico através da ativação de basófilos IgE-mediada (7). Essa sensibilização foi associada a uma maior gravidade da asma (8), a uma maior prevalência de sintomas na rinite, e ainda demonstrou ser um preditor de asma no grupo pediátrico em idade pré-escolar (7,9).

O objetivo deste estudo foi caracterizar os doentes com rinite alérgica sensibilizados a Der p 23 e estratificar a gravidade da doença.

MÉTODOS

Selecionaram-se doentes seguidos num Serviço de Imunoalergologia de um hospital central em Portugal, de dezembro de 2020 a janeiro de 2023, de acordo com os seguintes critérios de inclusão:

- 1) Diagnóstico clínico de rinite identificado através da revisão de todos os processos clínicos do serviço de Imunoalergologia;

- 2) Alergia aos ácaros com testes cutâneos por picada positivos para Dp e *Dermatophagoides farinae* (Df; diâmetro de pápula ≥ 3 mm, bateria CLUSTO-Prick da Roxall-Aristegui, Bilbao, Spain.);
- 3) Sensibilização a Der p 23 avaliada por ImmunoCAP ISAC[®], considerando um resultado positivo se $\geq 0,35$ ISU (conforme as instruções do fabricante, Massachusetts, USA);
- 4) Não terem sido submetidos a qualquer IT a ácaros do pó.

A rinite foi classificada em ligeira e moderada-grave segundo as recomendações do *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma* (ARIA) (10). Nos doentes com asma associada, a gravidade da asma foi classificada segundo as recomendações da *Global Initiative for Asthma* (GINA) em ligeira (quando no degrau terapêutico 1 ou 2) e moderada-grave (se nos degraus 3, 4 ou 5) (11). O controlo da asma foi classificado em controlada, parcialmente controlada e não controlada, de acordo com a informação disponível nos registos eletrónicos das consultas. Para esta classificação foi considerado também indiretamente o incremento de dose e/ou frequência da administração da terapêutica inalatória do domicílio, bem como a prescrição de corticosteroides orais na aplicação de prescrição eletrónica médica.

Análise estatística

Parâmetros como a média e o desvio-padrão (*standard deviation*, SD) foram calculados para dados contínuos com distribuição normal. Dados contínuos com distribuição não paramétrica foram descritos com a mediana e percentis 25 e 75 (P25-P75). As frequências absolutas e relativas foram usadas para descrição dos dados categóricos. O teste Mann Whitney foi utilizado para comparar as IgE totais, específicas e para os alérgenos moleculares de acordo com a classificação da gravidade da rinite, a presença concomitante de asma (rinite *versus* rinite e asma) e o controlo da asma. Foram considerados valores estatisticamente significativos se $p < 0,05$.

A análise estatística foi realizada usando IBM SPSS® para MacOS, versão 27.

RESULTADOS

Características da população em estudo

Foram selecionados 66 doentes com rinite alérgica a ácaros do pó sensibilizados a Der p 23, 53% do sexo feminino, com idade mediana de 23,7 anos (P25-P75: 3-52), havendo 27% em idade pediátrica (<18 anos; n=18).

A rinite foi classificada como ligeira em 39% (n=26) e moderada-grave em 61% (n=40). Associadamente, 61% dos doentes (n=40) tinham asma, dos quais 29% apresentavam asma moderada-grave e os restantes 71% tinham asma ligeira. Relativamente à asma, esta apresentava-se controlada em 58% dos doentes (n=23) e não controlada em 42% dos doentes (n=17). Nenhum doente foi classificado como tendo asma parcialmente controlada.

Perfil de sensibilização

Relativamente à IgE total, a mediana (P25-P75) foi de 981,2 KU/L (47,0-16,399); a da IgE para Dp foi de 64,3 KU/L (3,3-100) e a da IgE para Df foi de 53,3 KU/L (1,8-

-100). Na Tabela 1 encontra-se descrita a IgE total, as IgE específicas e as IgE para os alérgenos moleculares na população adulta e pediátrica.

Na população dos doentes avaliados, 80% estavam sensibilizados a Der p 23 e simultaneamente a Der p 1, 75% a Der p 2 e 19% a Der p 10.

Seis doentes (9%) apresentavam monossensibilização a Der p 23. Estes seis doentes apresentavam rinite moderada-grave e asma moderada-grave, não controlada.

Oitenta e seis por cento dos doentes (n=57) apresentavam sensibilização concomitante a pólenes.

Os níveis de IgE para Der p 1, Der p 2 e Der p 23 foram significativamente mais elevados no grupo com rinite moderada-grave *versus* rinite ligeira ($p=0,026$, $0,010$ e $0,042$, respetivamente; Tabela 2).

Os valores da IgE para os alérgenos moleculares Der p 2 e Der p 23 foram significativamente superiores no grupo com rinite e asma *versus* rinite isolada ($p=0,040$ para ambas as comparações; Tabela 2).

A IgE total, IgE para Dp e IgE para Df apresentaram valores significativamente superiores nos doentes com rinite e asma em comparação com os doentes só com rinite ($p=0,021$, $0,030$ e $0,020$, respetivamente; Tabela 3).

Relativamente aos doentes com asma, observamos que os níveis de IgE total, IgE para Dp e IgE para Df foram

Tabela 1. Perfil de sensibilização aos ácaros do pó e seus alérgenos moleculares nos grupos etários adulto e pediátrico

Parâmetros avaliados	Grupos etários	
	Pediátrico (n=18)	Adulto (n=48)
	Mediana (P25-P75)	Mediana (P25-P75)
IgE Total (KUA/L)	1754 (50,8 – 16399)	691 (47 – 6513)
IgE Dp (KUA/L)	66,2 (5,12 – 100)	63,2 (3,3 – 100)
IgE Df (KUA/L)	59,8 (2,15 – 100)	49,5 (1,8 – 100)
Der p 1 (ISU)	50,7 (0,3 – 216)	25,8 (0,3 – 189)
Der p 2 (ISU)	55,8 (0,3 – 242)	2,9 (0,3 – 199)
Der p 10 (ISU)	10,1 (0,3 – 159)	1,83 (0,3 – 32)
Der p 23 (ISU)	36,9 (0,8 – 100)	10,8 (0,5 – 66)

Tabela 2. Associação entre os diferentes moleculares e a gravidade da rinite e concomitância de rinite e asma

	Gravidade da rinite			Presença / ausência de asma		
	Rinite ligeira (n=26)	Rinite moderada-grave (n=40)	p value*	Rinite isolada (n=26)	Rinite e asma (n=40)	p value*
	Mediana (P25-P75)	Mediana (P25-P75)		Mediana (P25-P75)	Mediana (P25-P75)	
Der p 1 (ISU)	27,1 (0,3-176)	42,7 (0,4-216)	0,026	19,1 (0,4-157)	41,3 (0,3-216)	0,121
Der p 2 (ISU)	26,2 (0,3-242)	46,1 (0,4-233)	0,010	17,7 (0,3-126)	43,5 (0,4-242)	0,040
Der p 10 (ISU)	2,2 (0,3-32)	7,2 (0,3-159)	0,275	0,75 (0,3-1,1)	6,2 (0,3-159)	0,171
Der p 23 (ISU)	11,1 (0,5-100)	29,2 (0,8-100)	0,042	11,1 (0,8-100)	22,3 (0,5-100)	0,040

* Os valores estatisticamente significativos estão assinalados a negrito

Tabela 3. Associação entre as IgE e o controlo clínico da asma e a concomitância de rinite e asma

	Controlo da asma			Presença / ausência de asma		
	Asma controlada (N=23)	Asma não controlada (N=17)	p value*	Rinite isolada (N=26)	Rinite e asma (N=40)	p value*
	Mediana (P25-P75)	Mediana (P25-P75)		Mediana (P25-P75)	Mediana (P25-P75)	
IgE total (KU/L)	677,6 (73-4290)	2878 (47-16399)	0,035	517 (49,3-4309)	1282 (47-16399)	0,021
IgE Dp (KU/L)	65,7 (12,8-100)	97,2 (80-100)	0,024	47,1 (3,29-100)	74,1 (12,8-100)	0,030
IgE Df (KU/L)	49,5 (5,8-100)	92,4 (60-100)	0,005	35,6 (1,8-100)	62,5 (5,83-100)	0,020

* Os valores estatisticamente significativos estão assinalados a negrito

significativamente mais elevados nos doentes com asma não controlada quando comparados com os com asma controlada (p=0,035, 0,024 e 0,005, respetivamente; Tabela 3).

Não se observaram diferenças estatisticamente significativas nos níveis de IgE total, IgE para Dp e IgE para Df de acordo com a gravidade da rinite (p=0,762, 0,901 e 0,333, respetivamente), nem nos níveis de IgE para Der p 1, Der p 2, Der p 10, e Der p 23 de acordo com o controlo da asma (p=0,086, 0,091, 0,284 e 0,072, respetivamente).

DISCUSSÃO

Os doentes analisados apresentam um perfil de sensibilização a Der p 1, Der p 2, e Der p 10 muito similar ao descrito na literatura para a população portuguesa (3,4). Neste estudo, o Der p 10 não se associou à gravidade ou manifestações clínicas da doença respiratória, possivelmente por ser um alérgeno mais envolvido na alergia alimentar (15).

A nível europeu, em doentes com rinite alérgica aos ácaros, a prevalência de sensibilização a Der p 1 varia

entre 44% e 93% e a de Der p 2 entre 53,5% e 96% (1,12,13,14). Neste estudo observou-se uma prevalência de sensibilização a Der p 1 de 80%, que é superior à de Der p 2, ao contrário do verificado no estudo português realizado por R. Limão *et al* (1). Esta diferença poderá estar relacionada com a especificidade da presente amostra, em que todos os doentes tinham co-sensibilização a Der p 23, com o facto de ser uma população sobretudo do norte de Portugal, estando descrito que os valores de Der p 2 são mais elevados no Sul do país (1), e com a reduzida dimensão da amostra.

A importância do Der p 23 tem sido estudada por vários grupos de investigação. A sua relevância clínica estabeleceu-se em 2020 num grupo pediátrico e desde então vários estudos relacionaram diretamente a presença de sensibilização a Der p 23 com a presença de rinite e asma persistente moderada-grave, bem como com a progressão de rinite para asma (2,5,9).

O grupo com rinite moderada-grave, como descrito previamente na literatura (1,2,6,9), apresentou valores de IgE para os alérgenos moleculares significativamente superiores aos do grupo com rinite ligeira, isto é, os valores mais altos associaram-se a doentes mais sintomáticos. No grupo com rinite e asma, os valores da IgE total e das IgE para Der p 2, Der p 23, Dp e Df foram significativamente mais elevados do que nos doentes só com rinite. Este resultado está em linha com vários estudos que mostram que os valores aumentados, quer dos moleculares quer da IgE total e específicas, se correlacionam com a gravidade da doença alérgica respiratória (1,6,9). Esta explicação poderá também justificar a associação entre o controlo da asma e os valores de IgE total, IgE para Dp e IgE para Df, que foram significativamente mais elevados no grupo com asma não controlada, como descrito noutros estudos (1,12,14).

Não se detetaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos etários adulto e pediátrico, como verificado no perfil de sensibilização descrito no estudo de R Limão *et al* (1).

Na presente amostra, o grupo dos monossensibilizados a Der p 23 corresponde a 9%, sendo ligeiramente superior ao reportado noutros estudos (2-8% dos doentes sensibilizados a ácaros do pó no global) (1,12,13). Este grupo apresentou um fenótipo de maior gravidade clínica, com rinite associada a asma, ambas classificadas como moderada-grave, e asma não controlada, de acordo com o já descrito na literatura (1,12,13). No entanto, são necessários estudos com amostras maiores para melhorar a caracterização destes doentes.

Este estudo apresenta múltiplas limitações. Trata-se de um estudo retrospectivo, com uma reduzida dimensão da amostra, em que a avaliação do perfil de sensibilização molecular foi feita por ImmunoCAP ISAC® (um método semiquantitativo), que habitualmente é utilizado em doentes polissensibilizados, cuja gravidade da doença é geralmente maior, podendo constituir um viés na seleção da amostra. Neste estudo, todos os doentes apresentaram sensibilização a Der p 23, o que poderá limitar a generalização destes resultados a doentes com rinite alérgica com diferentes perfis de sensibilização. No entanto, neste estudo não se detetaram diferenças no perfil de sensibilização relativamente ao que está descrito na literatura disponível a nível europeu.

CONCLUSÃO

O presente estudo aponta para a importância da inclusão do Der p 23 na avaliação diagnóstica dos doentes com alergia a ácaros do pó, mas também dos restantes alérgenos, sendo de destacar o Der p 1 e o Der p 2. Os níveis mais elevados de IgE para Der p 23 associaram-se a fenótipos mais graves de rinite e à presença de asma, mas não ao seu controlo. Tendo em consideração a elevada percentagem de doentes com rinite alérgica a ácaros, o diagnóstico de precisão usando alérgenos moleculares deve ser considerado para a seleção da melhor terapêutica. Adicionalmente, estes dados podem ser usados para informar a composição molecular da imunoterapia dis-

ponível a nível nacional. Contudo, a amostra é limitada e são necessários mais estudos.

Conflitos de Interesse

Os autores declaram que não existem conflitos de interesse.

ORCID

Sonia Garcia  0000-0003-1783-9112

José Ferreira  0000-0002-5014-8244

Autor correspondente

Sónia Garcia 

Serviço de Imunoalergologia da Unidade de Saúde Local
Gaia Espinho

Rua Conceição Fernandes, s/n, 4434-502 VNG

E-mail: eugeniagarcia.med@gmail.com

REFERÊNCIAS

1. Limão R, Spínola Santos A, Araújo L, Cosme J, Inácio F, Tomaz E, et al. Molecular profile of sensitization to dermatophagoides pteronyssinus dust mite in Portugal. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2022;32(1):33-9. doi:10.18176/jiaci.0533.
2. Huang H-J, Sarzsinszky E, Vrtala S. House dust mite allergy: The importance of house dust mite allergens for diagnosis and immunotherapy. *Mol Immunol* 2023;158:54-67. doi:10.1016/j.molimm.2023.04.008
3. Liu XY, Yang KY, Wang MQ, Kwok JS, Zeng X, Yang Z, et al. High-quality assembly of *Dermatophagoides pteronyssinus* genome and transcriptome reveals a wide range of novel allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141(6):2268-71.e8. doi: 10.1016/j.jaci.2017.11.038.
4. Pereira C, Valero A, Loureiro C, Dávila I, Matinez-Cócer C, Murio C, et al. Iberian study of aeroallergens sensitization in allergic rhinitis. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2006;38:186-94.
5. Todo-Bom A, Ferraz Oliveira J, Nunes C, Morais de Almeida C, Pinto H, Iraola V, et al. Mite species and allergen concentrations in Portugal – Preliminary results. *Rev Port Imunoalergol* 2006;14(3): 237-44.
6. Jiménez-Feijoo R, Pascal M, Moya R, Riggioni C, Domínguez O, Lózano J, et al. Molecular diagnosis in house dust mite-allergic patients suggests that Der p 23 is clinically relevant in asthmatic children. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2020;30(2):127-32. doi:10.18176/jiaci.0431.
7. Matos Semedo F, Dorofeeva Y, Pires AP, Tomaz E, Taborda Barata L, Inácio F, et al. Der p 23: Clinical relevance of molecular mono-sensitization in house dust mite allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2019;29(4):314-6. doi:10.18176/jiaci.0392.
8. Gao Y, Li J, Xu X, Wang C, Zhang Y, Zhang L. Sensitization to house dust mite component Der p 23 is associated with severe symptoms and asthma in allergic rhinitis patients. *Int Arch Allergy Immunol* 2023;184(9):906-13. doi:10.1159/000531244.
9. Romero-Sánchez L, Otero A, González-Rivas M, Lojo S, González-Quintela A, Vidal C. Der p 23 sensitization in patients with house dust mite respiratory allergy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2024;56(2):79-85. doi:10.23822/EurAnnACI.1764-1489.264.
10. Brożek JL, Bousquet J, Agache I, Agarwal A, Bachert C, Bosnic-Anticevich S, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) guidelines – 2016 revision. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140(4):950-8. doi:10.1016/j.jaci.2017.03.050.
11. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2024. Update May 2024. <https://ginasthma.org>.
12. González-Pérez R, Pineda F, Poza-Guedes P, Castillo M, Matheu V, Sánchez-Machín I. Molecular allergen profiling of dual mite sensitization in severe allergic rhinitis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2020;30(6):421-9. doi:10.18176/jiaci.0439.
13. Til-Pérez G, Carnevale C, Sarriá-Echegaray PL, Arancibia-Tagle D, Chugo-Gordillo S, Tomás-Barberán MD. Sensitization profile in patients with respiratory allergic diseases: Differences between conventional and molecular diagnosis (a cross-sectional study). *Clin Mol Allergy* 2019; 17, 2. doi:10.1186/s12948-019-0112-4.
14. Vidal C, Lojo S, Juangorena M, Gonzalez-Quintela A. Association between asthma and sensitization to allergens of *Dermatophagoides pteronyssinus*. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2016;26(5):304-9. doi:10.18176/jiaci.0048.
15. Farioli L, Losappio LM, Giuffrida MG, Pravettoni V, Micarelli G, Nichelatti M, et al. Mite-Induced asthma and IgE levels to shrimp, mite, tropomyosin, arginine kinase, and Der p 10 are the most relevant risk factors for challenge-proven shrimp allergy. *Int Arch Allergy Immunol* 2017;174(3-4):133-43. doi: 10.1159/000481985.