

# Anafilaxia – Caso clínico

## *Anaphylaxis – Clinical case*

Rev Port Imunoalergologia 2005; 13 (3): 259-264

Rodrigo Rodrigues Alves<sup>1</sup>, Manuel Branco Ferreira<sup>1</sup>, Amélia Spínola Santos<sup>1</sup>, Anabela Lopes Pregal<sup>1</sup>, Elisa Pedro<sup>1</sup>, Alcinda Melo<sup>2</sup>, Maria Conceição Santos<sup>2</sup>, Manuel Pereira Barbosa<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Unidade de Imunoalergologia, Hospital de Santa Maria, Lisboa

<sup>2</sup> Unidade de Imunoalergologia Clínica, Instituto de Medicina Molecular, Faculdade de Medicina de Lisboa

### RESUMO

Os autores descrevem o caso clínico de uma doente de 35 anos, admitida no Serviço de Urgência do nosso hospital devido a quadro clínico de anafilaxia após a ingestão de um rissol de camarão, um copo de sumo de laranja, 600 mg de ibuprofeno e 875/125 mg de amoxi-clavulanato. Na investigação diagnóstica subsequente foram realizados, para além da avaliação clínica, testes cutâneos e avaliação laboratorial habitual, testes de estimulação antigénica (CAST) e testes de activação dos basófilos por citometria de fluxo, tendo-se estabelecido o diagnóstico provável de anafilaxia alérgica à amoxicilina. A propósito do caso clínico apresentado, discutem-se alguns aspectos relacionados com o seu diagnóstico etiológico, nomeadamente o papel de alguns exames complementares de diagnóstico menos frequentemente utilizados.

**Palavras-chave:** Alergia medicamentosa, amoxicilina, anafilaxia, CAST, citometria fluxo.

## SUMMARY

The authors describe a case report of a 35 years old female admitted in the emergency department of our hospital with an anaphylactic reaction after the ingestion of shrimp, orange juice, 600 mg of Ibuprofen and 875/125 mg of amoxicillin-clavulanate. Besides clinical evaluation, skin prick tests and routine laboratory analysis, we performed cellular allergen stimulation tests (CAST) and flow cytometric basophil stimulation tests, which allowed us to establish a probable diagnosis of amoxicillin allergic anaphylaxis. In this case we discuss some aspects related to the etiologic diagnosis of anaphylaxis, namely the importance of some less commonly used laboratory exams.

**Key-Words:** Amoxicillin, anaphylaxis, CAST, drug allergy, flow cytometry.

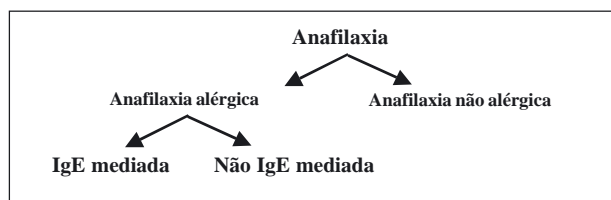
## INTRODUÇÃO

**A**nafilaxia define-se como uma reacção de hipersensibilidade sistémica, grave e ameaçadora da vida, sendo classificada em alérgica ou não alérgica consoante é, ou não, demonstrada a presença de mecanismos imunológicos (Figura 1)<sup>1</sup>. Esta entidade foi descrita pela primeira vez em 1902 por Paul Portier e Charles Richet. Enquanto tentavam imunizar cães ao veneno de anémoma marinha (*Physlia physalis*), estes investigadores documentaram a indução experimental de hipersensibilidade ao mesmo, a qual designaram por anafilaxia, em oposição a profilaxia<sup>2</sup>.

A incidência estimada desta entidade é de 10 a 20 casos/100 000 habitantes por ano<sup>3,4,5</sup>, sendo responsável anualmente por cerca de 1000 mortes nos EUA<sup>(6)</sup>. As etiologias mais frequentes são a alergia alimentar, a medicamentosa, a alergia aos himenópteros e a alergia ao látex<sup>7</sup>.

O quadro clínico é variável e traduz o carácter sistémico desta entidade, sendo a pele e o aparelho respiratório os sistemas mais frequentemente atingidos (Quadro I)<sup>5,8</sup>.

O tratamento assenta na administração precoce de adrenalina intramuscular, aliada à fluidoterapia ev, corticoterapia e terapêutica com anti-histamínicos, sem esquecer medidas gerais, como a colocação do doente na posição de Trendlenbourg e a oxigenioterapia.



**Figura 1.** Classificação da Anafilaxia

É de salientar, no entanto, que o estabelecimento de um diagnóstico etiológico correcto é de extrema importância, particularmente nas situações de anafilaxia alimentar ou medicamentosa, uma vez que a única medida preventiva eficaz nestes casos é a evicção.

## CASO CLÍNICO

Doente do sexo feminino, de 35 anos, raça caucasiana, admitida no Serviço de Urgência do nosso hospital a 4/11/2004 devido a um quadro clínico de anafilaxia.

A doente refere, no dia anterior ao internamento, início de odinofagia ligeira, tendo-se automedicado com Ibuprofeno 600 mg po. No dia seguinte, por persistência do quadro, tomou 600 mg de Ibuprofeno e 875/125 mg

**Quadro I.** Frequência de ocorrência de sinais e sintomas na anafilaxia

Sinais e sintomas	%
<b>Pele</b>	> 90
Urticária e angioedema	85-90
Eritema	45-55
Prurido sem rash	2-5
<b>Ap. respiratório</b>	40-60
Dispneia, pieira	45-50
Edema vias aéreas superiores	40-60
Rinite	15-20
<b>Tonturas, síncope, hipotensão</b>	30-35
<b>Ap. gastrointestinal</b>	
Náuseas, vômitos, diarreia, dores abdominais	25-30
<b>Outros órgãos</b>	
Cefaleias	5-8
Dor torácica	4-6
Convulsões	1-2

de amoxi-clavulanato juntamente com o pequeno-almoço (um rissol de camarão e um copo de sumo de laranja), iniciando 15 minutos depois um quadro de reacção urticariforme generalizada, dispneia alta progressiva, disfonia e lipotimia com perda de conhecimento com aproximadamente 5 minutos de duração, sendo transportada pelo INEM ao nosso hospital.

Apresentava antecedentes pessoais de tabagismo activo de 10 UMA e rinoconjuntivite alérgica persistente ligeira medicada habitualmente com budesonido tópico nasal 50 µg 2id e cetirizina 10 mg em SOS. Negava antecedentes de asma brônquica ou queixas sugestivas de alergia alimentar ou medicamentosa, nomeadamente em relação aos alimentos ou fármacos supracitados. Dos antecedentes familiares, salientava-se apenas rinoconjuntivite alérgica materna.

Ao exame objectivo documentou-se taquicardia (118 bpm); hipotensão (85/60 mmHg); hiperémia ligeira da orofaringe e rash cutâneo eritematoso e pruriginoso disseminado, com extremidades quentes. A observação otorinolaringológica revelou ligeiro edema da região aritnoideia com lúmen glótico discretamente reduzido.

O estudo efectuado no serviço de urgência revelou: hemograma, leucograma e bioquímica geral dentro dos valores de referência; telerradiografia pósterio-anterior do tórax sem alterações e electrocardiograma com taquicardia sinusal.

Foi efectuada terapêutica com adrenalina intramuscular (0,3 mg); soro fisiológico (125 ml/h); clemastina (2 mg ev); ranitidina (50 mg ev); hidrocortisona (200 mg ev) e oxigénio (Fi O<sub>2</sub> 100%), observando-se melhoria clínica com resolução completa do quadro ao fim de 12 horas, tendo, no entanto, ficado internada para vigilância. Teve alta ao fim de 48 horas, referenciada à consulta de Imunoalergologia para investigação etiológica da reacção anafiláctica (alimentar vs medicamentosa vs idiopática).

Da investigação alergológica de rotina, salienta-se:

1. IgE total de 203,0 U/mL;
2. Testes cutâneos em picada para aeroalergénios com extractos comerciais standardizados (Leti™) positivos para histamina (6x6 mm) *Dermatophagoides pteronyssinus* (9x8mm), *Dermatophagoides farinae* (8x7 mm), *Acarus siro* (8x6mm), *Felis domesticus* (5x5 mm) e negativos para látex, pólenes, fungos e outros epitélios;
3. Doseamentos de IgE específica positivos para *Dermatophagoides pteronyssinus* (1,66 KU/l) e *Dermatophagoides farinae* (1,29 KU/l) e negativos para *Acarus siro* e *Felis domesticus*.

Na investigação da possível etiologia alimentar foram efectuados testes cutâneos em picada com extractos comerciais standardizados (Leti™) de camarão, ovo e laranja, que foram negativos, e testes *prick-prick* de camarão e laranja, que também foram negativos. Foram ainda efectuados testes cutâneos com extractos comerciais de mistura de peixes e *Anisakis simplex* (como ingredientes possíveis do rissol de camarão), bem como de amendoim e mostarda (como possíveis alergénios ocultos/contaminantes) que também se revelaram todos negativos. Os doseamentos de IgE específica para os alergénios supracitados revelaram-se negativos, sendo a restante avaliação com os extractos comerciais alimentares utilizados na investigação alergológica de rotina também negativa.

Na investigação da etiologia medicamentosa não foram efectuados testes cutâneos a fármacos, nomeadamente aos  $\beta$ -lactâmicos, dada a gravidade da reacção observada. A avaliação laboratorial complementar constatou negatividade nos doseamentos de IgE específica para penicilina G, penicilina V, ampicilina e amoxicilina. No entanto, o teste de estimulação antigénica (CAST) revelou-se positivo para penicilina G (51 pg/ml), peniciliol polilisina (PPL) (191 pg/ml), ampicilina (463 pg/ml) e amoxicilina (580 pg/ml), e negativo para penicilina V, mistura de determinantes *minor* (MDM), ácido acetilsalicílico e ibuprofeno (Quadro II). Efectuou-se ainda teste de activação dos basófilos por citometria de fluxo que também se revelou positivo para amoxicilina (21,96 %) e PPL (13,34 %) (Fig. 2).

Após obtenção de consentimento informado escrito, foi efectuada prova de provocação com ibuprofeno, cujo resultado foi negativo. Em função destes resultados estabelecemos o diagnóstico provável de anafilaxia alérgica à amoxicilina, já que a prova de provocação confirmatória não pôde ser efectuada dada a gravidade da reacção observada.

## DISCUSSÃO

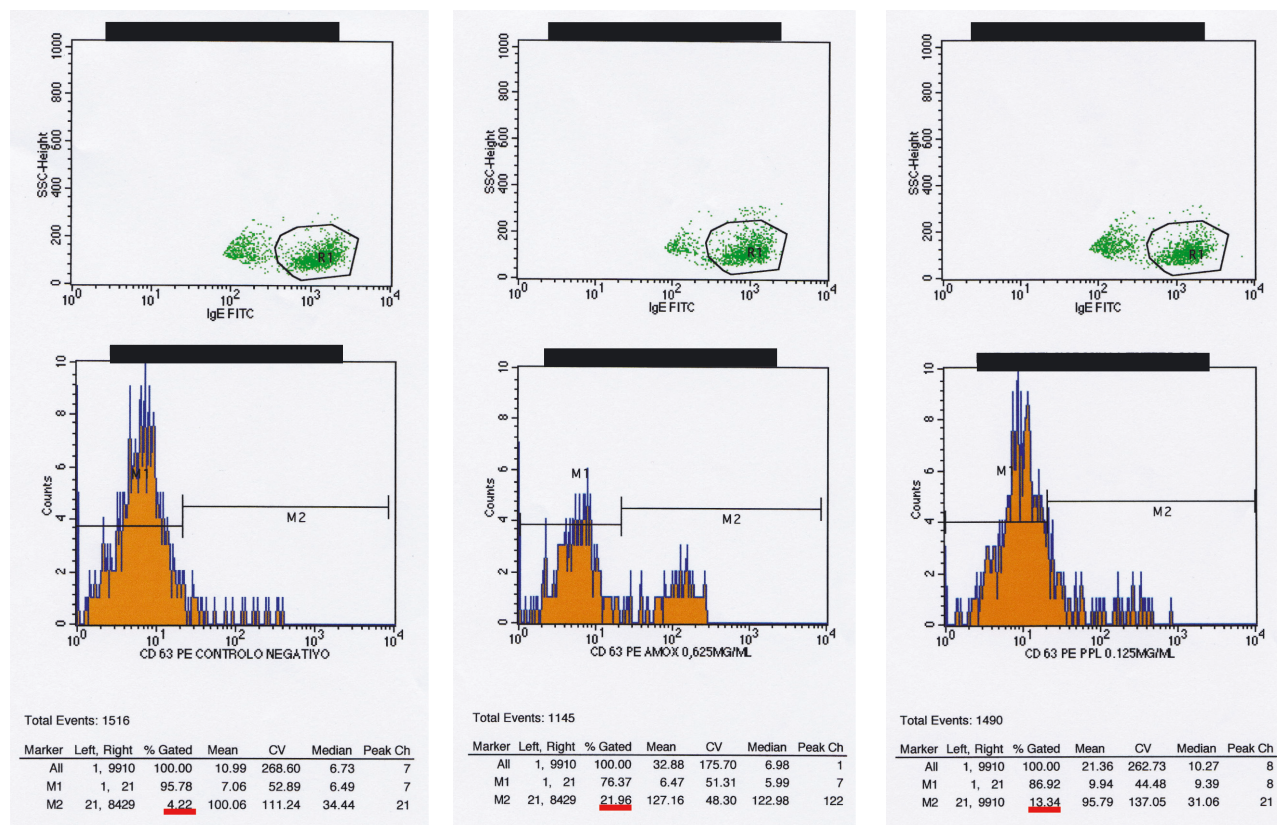
Como foi referido, a anafilaxia é uma entidade diagnóstica grave e potencialmente fatal, cujo diagnóstico etiológico, apesar de imperativo, é por vezes difícil de determinar. No caso descrito, pela gravidade do quadro clínico que contra-indicou a realização de testes cutâneos intradérmicos e de provas de provocação, os exames laboratoriais assumiram um papel preponderante, tendo sido necessário recorrer a testes de investigação ainda não completamente validados na prática clínica diária.

A hipótese diagnóstica de alergia alimentar mostrou-se muito pouco provável, uma vez que a negatividade dos testes cutâneos em picada aliada à negatividade nos doseamentos de IgE específica apresenta um elevado valor preditivo negativo (superior a 95%) no diagnóstico desta entidade<sup>(9,10)</sup>.

**Quadro 2.** Resultados do teste de estimulação antigénica

Alergénio	SLT	
	(pg/ml)	cut-off
<b>Penicilina G</b>	<b>51</b>	50
Penicilina V	9	40
Cefalosporina	11	40
<b>PPL</b>	<b>198</b>	110
MDM	21	100
<b>Ampicilina</b>	<b>463</b>	70
<b>Amoxicilina</b>	<b>580</b>	100
A.A.S.	3	200
Ibuprofeno	5	200

Relativamente à hipótese de alergia medicamentosa, e uma vez que já vários estudos demonstraram que o doseamento de IgE específica apresenta uma baixa sensibilidade em relação à alergia aos  $\beta$ -lactâmicos<sup>11,12</sup>, foi necessário recorrer a outros exames laboratoriais. No teste de estimulação antigénica (CAST), são quantificados os sulfidoleucotrienos produzidos pelos leucócitos sanguíneos após incubação com o alergénio. Este método apesar de ter uma baixa sensibilidade (inferior a 40%), apresenta uma elevada especificidade (superior a 80%) no diagnóstico de alergia a estes antibióticos<sup>12,13,14</sup>, pelo que as positivities para penicilina G, PPL, ampicilina e amoxicilina existentes na nossa doente determinam uma elevada probabilidade de alergia a estes fármacos. Por outro lado, o teste de activação dos basófilos por citometria de fluxo constitui um método diagnóstico no qual são quantificados os basófilos activados após incubação com o alergénio, através de uma dupla marcação anti-CD63 e anti-IgE<sup>15,16</sup>. Apesar de ter uma utilização clínica ainda muito limitada, apresenta-se em alguns estudos como uma ferramenta diagnóstica muito útil na alergia aos  $\beta$ -lactâmicos, tendo revelado sensibilidade na ordem dos 50% e especificidade superior a 93%, utilizando-se como *cut off* uma percentagem de activação superior a 5% e um índice de estimulação (quociente entre as percentagens de activação do teste com alergénio e do controlo negativo) superior a 2<sup>12-16</sup>. A positividade que a doente demonstrou neste teste



**Figura 2.** Teste de activação dos basófilos por citometria de fluxo. O controlo negativo apresenta uma percentagem de activação de 4,22% (imagem da esquerda). No centro é visível o teste com amoxicilina na concentração de 0,625 mg/mL (Percentagem de activação = 21,96% e índice de estimulação = 5,20). À direita é visível o teste com PPL na concentração de 0,125 mg/mL (Percentagem de activação = 13,34% e índice de estimulação = 3,16).

relativamente à amoxicilina e PPL reforça a hipótese diagnóstica de alergia aos  $\beta$ -lactâmicos.

É ainda de salientar que nos vários estudos em que estes métodos foram utilizados em simultâneo no diagnóstico de alergia a esta classe de antibióticos, documentou-se um considerável aumento na sensibilidade diagnóstica, sendo atingidos valores de sensibilidade próximos dos 80%<sup>13,14,16</sup>.

Quanto à etiologia da activação basofílica ser IgE ou não IgE mediada, não temos dados que nos permitam com certeza afirmar uma ou outra hipótese. Por um lado, a não existência de IgE específicas séricas poderia apontar para um mecanismo não IgE mediado, mas como a sensibilidade deste método é baixa podem existir muitos falsos negativos. Por outro lado, o teste de activação dos

basófilos é muitas vezes reflexo de uma activação por mecanismos IgE dependentes; no entanto, já foram descritos testes de activação dos basófilos positivos por mecanismos não IgE mediados<sup>16,17</sup>, pelo que um mecanismo não IgE mediado também não pode ser excluído neste doente. A positividade do CAST reforça o resultado do teste de activação dos basófilos, já que estes dois testes em conjunto têm uma maior sensibilidade e especificidade, mas não permite qualquer inferência sobre a mediação por IgE.

Uma vez estabelecido o diagnóstico provável de alergia aos  $\beta$ -lactâmicos foi efectuada prova de provocação com o ibuprofeno, uma vez que o diagnóstico de hipersensibilidade concomitante aos AINEs não poderia ser excluído

apenas pela negatividade do CAST, dada a baixa sensibilidade diagnóstica deste teste<sup>12,16,18,19</sup>.

Em conclusão, este caso realça a utilidade destes dois testes laboratoriais no diagnóstico da anafilaxia aos  $\beta$ -lactâmicos, particularmente nos casos em que os testes cutâneos estão contra-indicados ou se revelam negativos, permitindo evitar provas de provocação potencialmente perigosas.

## BIBLIOGRAFIA

1. Johanson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:832-6.
2. Portier, Richet C. Action anaphylactique des quelques venins. *C R Soc Biol* 1902; 54:170-2.
3. Bohlke K, Davis RL, DeTefano F, Marcy SM, Braun MM, Thospson RS. Epidemiology of anaphylaxis among children and adolescents enrolled in a health maintenance organization. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:536-42.
4. Mullins RJ. Anaphylaxis: risk factors for recurrence. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1033-40.
5. Yocum, MW Butterfield, JH, Klein JS, et al. Epidemiology of anaphylaxis in Olmsted County: A population-based study. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:452-8.
6. Neugut AI, Ghatak AT, Miller RL. Anaphylaxis in the United States: an investigation into its epidemiology. *Arch Intern Med* 2001;161:15-21.
7. Kemp SF, Lockey RF. Anaphylaxis: A review of causes and mechanism. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:341-8.
8. Kemp SF, Lockey RF, Wolf BL, et al. Anaphylaxis: a review of 266 cases. *Arch Intern Med* 1995;155:1749-53.
9. Sampson HA et al. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:805-19.
10. Sampson HA et al. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107:891-6.
11. Blanca M, Mayorga C, Torres MJ, Reche M, Moya MC, Rodriguez JL, Romano A, Juarez C. Clinical evaluation of Pharmacia CAP System RAST FEIA amoxicilloyl and benzylpenicilloyl in patients with penicillin allergy. *Allergy* 2001;56:862-70.
12. Sanz ML, Gamboa PM, Weck AL. Clinical evaluation of in vitro tests in diagnosis of immediate allergic reactions to  $\beta$ -lactam antibiotics. *ACI International* 2002;14:185-93.
13. Sanz ML, Gamboa PM, Uasuf C, Vila L, Garcia-Aviles C, Chazot M, Weck AL. Flow-cytometric basophil activation test by detection of CD63 expression in patients with immediate type reactions to  $\beta$ -lactam antibiotics. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 277-86.
14. Sanz ML, Weck AL, Gamboa PM, Chazot M. Use of flow cytometry to assess basophil activation in patients allergic to betalactam antibiotics. Correlation between flow cytometric allergen stimulation test and other in vivo and in vitro tests. *Int Arch Allergy Immunol* 2001;124:307-8.
15. Sabbah A, Drouet M, Sainte-Laudy J, Lauret MG, Loiry M. Apport de la Cytométrie en flux dans le diagnostic allergologique. *Allergie et Immunologie* 1997; 29:15-21.
16. Sanz ML, Maselli JP, Gamboa PM, Oehling A, Diéguez I, Weck AL. Flow cytometric Basophil activation test: a review. *J Invest Allerg Clin Immunol* 2002;12:143-54.
17. Sanz ML, Gamboa P, Weck AL. A new combined test with flowcytometric basophil activation and determination of sulfidoleukotrienes is useful for in vitro diagnosis of hypersensitivity to aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Int Arch Allergy Immunol* 2005;136:58-72.
18. Lebel B, Messaad D, Kvevdariena V, Rongier M, Bousquet J, Demoly P. Cysteinyl-leukotriene release test (CAST) in the diagnosis of immune drug reactions. *Allergy* 2001;56:688-92.
19. Weck AL, Stadler BM, Urwyler A, Wehner HU, Buhlmann RP. Cellular Allergen Stimulation Test – A new dimension in allergy diagnosis. *ACI News* 1993;5:9-14.