

Dessensibilização em doente com hipersensibilidade a L-Asparaginase

J RODRIGUES*, A MOREIRA*, A GUILHERME*, J FONSECA*, L NORTON**, M VAZ*

RESUMO

A L-asparaginase é utilizada no tratamento de leucemias e está muitas vezes associada a reacções de hipersensibilidade, com até 30% de reacções alérgicas nas crianças. Apresentamos um caso de dessensibilização a L-asparaginase numa criança com leucemia linfoblástica aguda.

PALAVRAS CHAVE: L-asparaginase, hipersensibilidade, dessensibilização

ABSTRACT

L-ASPARAGINASE DESENSITIZATION

L-asparaginase, an active antileukemia agent, is often associated with allergic reactions, with up to 30% of children developing allergic reactions with administration. We report a case of successful intravenous desensitization for asparaginase sensitivity in a child with acute leukemia.

KEY WORDS: *L-asparaginase, hypersensitivity, desensitization*

INTRODUÇÃO

A Asparaginase (ASP) é um fármaco fundamental do armamentário terapêutico utilizado no tratamento de leucemias, sendo um fármaco de primeira linha nos protocolos pediátricos de leucemia linfoblástica aguda (LLA). A sua acção ao provocar a depleção do ácido aminado L-asparaginase das células, torna inviável a sobrevivência das células leucémicas.

Existem até à data três preparações de Asparaginase disponíveis no mercado: 1) E.coli (L-Asparaginase); 2) enzima derivada da *Erwinia chrysanthemi* (ERW, Erwinase); 3) enzima E.coli modificada por ligação covalente de polietilenoglicol pegaspargase (PEG, Oncospar).

A L-Asparaginase tornou-se parte da maioria dos protocolos de quimioterapia mas o seu uso é por vezes limitado pelo aparecimento de reacções de hipersensibi-

lidade. Dentro dos múltiplos efeitos laterais que pode originar que não são relacionados com a dose mas potencialmente ameaçadores da vida contam-se as reacções verdadeiramente alérgicas que para a LA para a administração endovenosa de LA ocorrem em 15-33% (1;2) e que pode reduzir os efeitos biológicos do fármaco. Em doentes sensibilizados tanto a desensibilização com ASP como com ERW são as opções correctas a tomar.³

CASO CLÍNICO

Os autores descrevem o caso de uma criança de seis anos do sexo feminino sem história prévia de atopia com LLA tratada com esquema de quimioterapia que incluía LA. Durante o primeiro tratamento teve hipertermia e tremuras e um ligeiro prurido generalizado sem exantema, razão pela qual a Médica assistente decide alterar par ERW.

Após 15 minutos da administração de ERW, a criança desenvolve prurido generalizado, “rash” cutâneo e dispneia. Suspensa a terapêutica e tratada com prednisolona e hidroxizina houve resolução das manifestações cerca de uma hora depois. Pedida a colaboração de Imunoalergologia realizamos testes cutâneos “Prick” e intradérmicos na doente e também em dois controles de 4 e 11 anos com a mesma patologia. Os testes “Prick” foram negativos para a ASP e ERW nos três doentes. Os testes intradérmicos realizados com diluições progressivas foram positivas na doente em estudo para a LA na diluição de 1:1000. O doseamento experimental de IgE específica para a LA e EA realizado com reagentes da Pharmacia-Upjohn® foram negativos.

Decidimos, em conjunto com Hemato-oncologia realizar um protocolo de dessensibilização atingindo uma dose total de LA de 3750 U (5000U/m²) efectuado com sucesso (Quadro 1).

Quadro 1. Protocolo de dessensibilização para a LA

Saco	Concentração (U/ml)	Volume (ml)	Velocidade (U/ml)	Velocidade (ml/hour)	Duração (min)	Dose total (Total U)
1	0.05	100	5	100	60	5
2	0.5	100	50	100	60	50
3	2	250	125	62.5	240	500
4	1.8	250	533	41.6	360	3200

* Imunoalergologia

** Hematologia/Oncologia Pediátrica, H.S.João-Porto.

DISCUSSÃO

A doente tinha um dos factores de risco para posteriores reacções com ASP e ERW, o uso da via endovenosa, sem que tivesse tido contacto prévio com aqueles fármacos. Embora a maioria das reacções adversas sejam mediadas por IgE, a hipersensibilidade a ASP correlaciona-se melhor com anticorpos IgG⁴ do que com IgE. Sómente num número limitado de doentes a reacção pode ser da exclusiva responsabilidade da IgE⁵ e vários autores têm sugerido a extrema importância da activação do complemento por IgG3 e IgG4 específicas.

Mantem-se, neste como noutros casos, várias perguntas sem resposta acerca dos mecanismos de hipersensibilidade. Uma questão relevante é se com testes cutâneos positivos deveríamos ter encontrado IgE específica no soro?

Trata-se de uma questão complexa. A simples activação do complemento por anticorpos específicos não explicará os testes positivos. Uma explicação possível da positividade dos testes com negatividade analítica diz respeito aos “timings” de colheita após a reacção e ao próprio laboratório ainda se deter com problemas de resolução técnica nestes casos.

Qualquer que seja a explicação para o mecanismo subjacente à reacção o protocolo de dessensibilização foi

bem sucedido na doente, que o tolerou até ao fim dos ciclos, tendo sido posteriormente aplicado noutros doentes com sucesso.

BIBLIOGRAFIA

1. **Evans WE, Tsiatis A, Rivera G, et al.** Anaphylactoid reactions to *Escherichia coli* and *Erwinia asparaginase* in children with leukemia and lymphoma. *Cancer* 1982;49:1378-1383.
2. **Billet AL, Carls A, Gelber RD, Sallan SE.** Allergic reactions to *Erwinia asparaginase* in children with acute lymphoblastic leukemia who had previous allergic reactions to *Escherichia coli* asparaginase. *Cancer* 1992;70:201-206.
3. **Bonno M, Kawasaki H, Hori H, Unemoto M, Komada Y, Sakurai M.** Rapid desensitisation for L-asparaginase hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:571-572
4. **Fabry U, Korholz D, Jurgens H, Gobel U, Wahn V.** Anaphylaxis to L-asparaginase during treatment for acute lymphoblastic leukemia in children evidence of a complement-mediated mechanism. *Pediatr Res* 1985;19:400-408.
5. **Korholz D, Wahn U, Jurgens H, Wahn V.** Allergic reactions in treatment with L-asparaginase. Significance of specific IgE antibodies. 1990;138:23-25.

Correspondência:

Josefina Rodrigues
Unidade de Imunoalergologia, Hospital de S. João
Alameda Hernani Monteiro, 4202-451 Porto

