

Hipersensibilidade à clonixina. A propósito de um caso clínico

Hypersensitivity to clonixin – Case report

Data de recepção / Received in: 20/11/2011

Data de aceitação / Accepted for publication in: 21/12/2011

Rev Port Imunoalergologia 2011; 19 (4): 229-234

Teresa Moscoso, Marta Neto, Margarida Trindade

Serviço de Imunoalergologia. Hospital de Pulido Valente, Centro Hospitalar Lisboa Norte

RESUMO

O aumento da frequência de reacções de hipersensibilidade a fármacos, nomeadamente a anti-inflamatórios não esteróides pouco utilizados na prática clínica, constitui um desafio constante na determinação dos métodos de diagnóstico mais úteis na investigação de cada caso. Apresenta-se um caso clínico de uma doente de 32 anos com história de reacção de hipersensibilidade imediata à clonixina. A ausência de testes cutâneos em picada ou doseamento de IgE sérica específica para a clonixina disponíveis e/ou validados fez com que o teste de activação de basófilos (Basotest[®], ORPEGEN Pharma, Heidelberg, Alemanha), com uma solução diluída de clonixina (300 mg/mL), fosse a alternativa na confirmação diagnóstica. Este é, segundo sabemos após revisão bibliográfica, o primeiro caso descrito de anafilaxia à clonixina com confirmação diagnóstica pelo teste de activação de basófilos com avaliação por citometria de fluxo.

Palavras-chave: Alergia, anti-inflamatórios não esteróides, clonixina, hipersensibilidade.

ABSTRACT

The increased frequency of drug hypersensitivity reactions to drugs, especially to uncommon non-steroids anti-inflammatory drugs used in clinical practice, represents a constant challenge in determining the most useful diagnosis methods for investigation in each case. We described the case of a 32 years old female with an immediate hypersensitivity reaction to clonixin. The absence of available and/or validated skin prick tests or specific IgE tests for clonixin permitted the basophils activation test (Basotest[®], ORPEGEN Pharma, Heidelberg, Germany), with a clonixin-diluted solution (300 mg / mL), to be an alternative testing for this reaction. This is, as we know, the first case of anaphylactic reaction to clonixin confirmed by basophil activation test.

Key-words: Allergy, clonixin, hypersensitivity, non-steroidal anti-inflammatory drugs.

INTRODUÇÃO

As reacções de hipersensibilidade aos anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) representam cerca de 20 a 25% de todas as reacções de hipersensibilidade a fármacos¹.

A clonixina, pertencendo ao grupo dos AINEs derivados do ácido nicotínico, caracteriza-se pela sua actividade analgésica, de acção central, semelhante aos derivados opióides, sem o inconveniente de determinar habituação, tendo ainda uma acção anti-inflamatória por inibição da síntese das prostaglandinas, consequência da inibição da cicloxi-genase tipo 1².

Está indicada no tratamento da dor ligeira a moderada de diversas etiologias, como algias neurológicas e neuro-musculares, periartrites, tendinites, tenossinovites e bur-sites, dismenorreia, cefaleias, dor pós-operatória e situações álgicas em geral².

Comercializada sob a forma de Clonix[®] (Lusomedica-menta, Sociedade Técnica Farmacêutica, SA, Portugal), cada cápsula contendo 300 mg de clonixina, a substância activa. Esta é rapidamente absorvida e excretada, atingindo-se níveis plasmáticos máximos cerca de uma hora após a administração de uma dose de 500 mg, com uma semivida de cerca de cinco horas. A excreção é rápida e fundamentalmente urinária².

O Algimate[®] (Jaba Recordati, SA, Portugal) constitui outra forma de comercialização. Vendido sob a forma oral sólida de 125 mg e solução parentérica de 100 mg/2 mL, cuja substância activa é o clonixinato de lisina, é rapidamente absorvido após administração oral, extensamente metabolizado no fígado, sendo a clonixina o metabolito maioritariamente encontrado no plasma seis horas após a sua administração. A semivida de eliminação varia entre 90 e 104 minutos e a excreção é urinária (cerca de 90% do fármaco sob a forma conjugada) e 25% nas fezes³.

Os efeitos indesejáveis de ambos os fármacos vão desde edema e hipotensão a queixas cutâneas, como urticária, ou queixas gastrointestinais, como diarreia, dor epigástrica, náuseas ou vômitos. Alterações na agregação plaquetária

ou alguns efeitos neurológicos, como tonturas, cefaleias, insónias, sonolência e tremores, foram menos frequentemente descritos^{2,3}.

A clonixina (ou clonixinato de lisina) é um fármaco da classe dos anti-inflamatórios não esteróides, sendo o único elemento do grupo dos derivados do ácido nicotínico com acção predominantemente analgésica.

Até agora, não há nenhum caso de reacções de hipersensibilidade imediata a este grupo, nomeadamente anafilaxia, descrito na literatura consultada.

Neste trabalho descreve-se um caso clínico de hipersensibilidade à clonixina, traduzido por episódios de urticária e anafilaxia, numa doente sem história conhecida de hipersensibilidade a AINEs.

CASO CLÍNICO

Doente do sexo feminino, 32 anos, estudante. Em Agosto de 2009 apresenta um primeiro episódio de urticária generalizada, acompanhada de prurido palmar e plantar com início cerca de 10 minutos após toma de Clonix[®] (300 mg clonixina) autoadministrado em ambulatório por dor osteoarticular. Em Dezembro de 2009, cerca de 10 minutos após administração oral de Algimate[®] (125mg de clonixina), refere novo episódio de urticária generalizada associada a angioedema labial com posterior sensação de lipotimia. No serviço de urgência (SU) hospitalar foi possível objectivar hipotensão refractária à terapêutica.

Em ambos os episódios, no SU, foi medicada com corticoesteróides endovenosos e anti-histamínicos por via intramuscular. No segundo episódio foi-lhe ainda administrada adrenalina por via intramuscular. Nas duas situações, após administração terapêutica, apresentou evolução favorável e resolução completa das queixas.

Foi orientada para a consulta de Imunoalergologia na sequência do último episódio, com indicação de manter evicção farmacológica de AINEs.

Sem história de rinite ou queixas sugestivas de asma brônquica. Sem história conhecida de alergia alimentar ou

hipersensibilidade a fármacos Seguida em consulta de Endocrinologia por obesidade. Sem medicação habitual.

Os testes cutâneos em picada para aeroalergénios (Laboratórios Bial-Aristegui®, Espanha) foram positivos para ácaros (diâmetros médios das pápulas: histamina – 6 mm; *Dermatophagoides pteronyssinus* – 8 mm; *Dermatophagoides farinae* – 5 mm; *Tyrophagus Putrescentiae* – 4 mm; *Lepidoglyphus destructor* – 5 mm) e epitélio de gato (4 mm).

Na investigação da suspeita de hipersensibilidade imediata à clonixina não se realizaram testes cutâneos em picada nem doseamento de IgE sérica específica, uma vez que para a clonixina não se encontram disponíveis e/ou validados.

Efectuou teste de activação de basófilos (Basotest®, ORPEGEN Pharma, Heidelberg, Alemanha) com duas so-

luções diluídas de clonixina (7,5 mg/mL e 1,875 mg/mL), o qual se revelou positivo, com um valor de activação de 6,84% e índice de estimulação de 2% para a concentração de 7,5 mg/mL.

A doente referia apenas tolerar o paracetamol após os dois episódios descritos. Como tal foi decidido efectuar prova de provocação com um anti-inflamatório com efeito de inibição da COX-1 mais potente, como ácido acetilsalicílico (AAS), a fim de excluir o mecanismo de inibição de COX-1 como responsável pelas reacções, tornando-se a hipótese do mecanismo IgE mediado o mais provável.

Foi realizada prova de provocação com AAS, tendo tolerado uma dose cumulativa de 1000 mg.

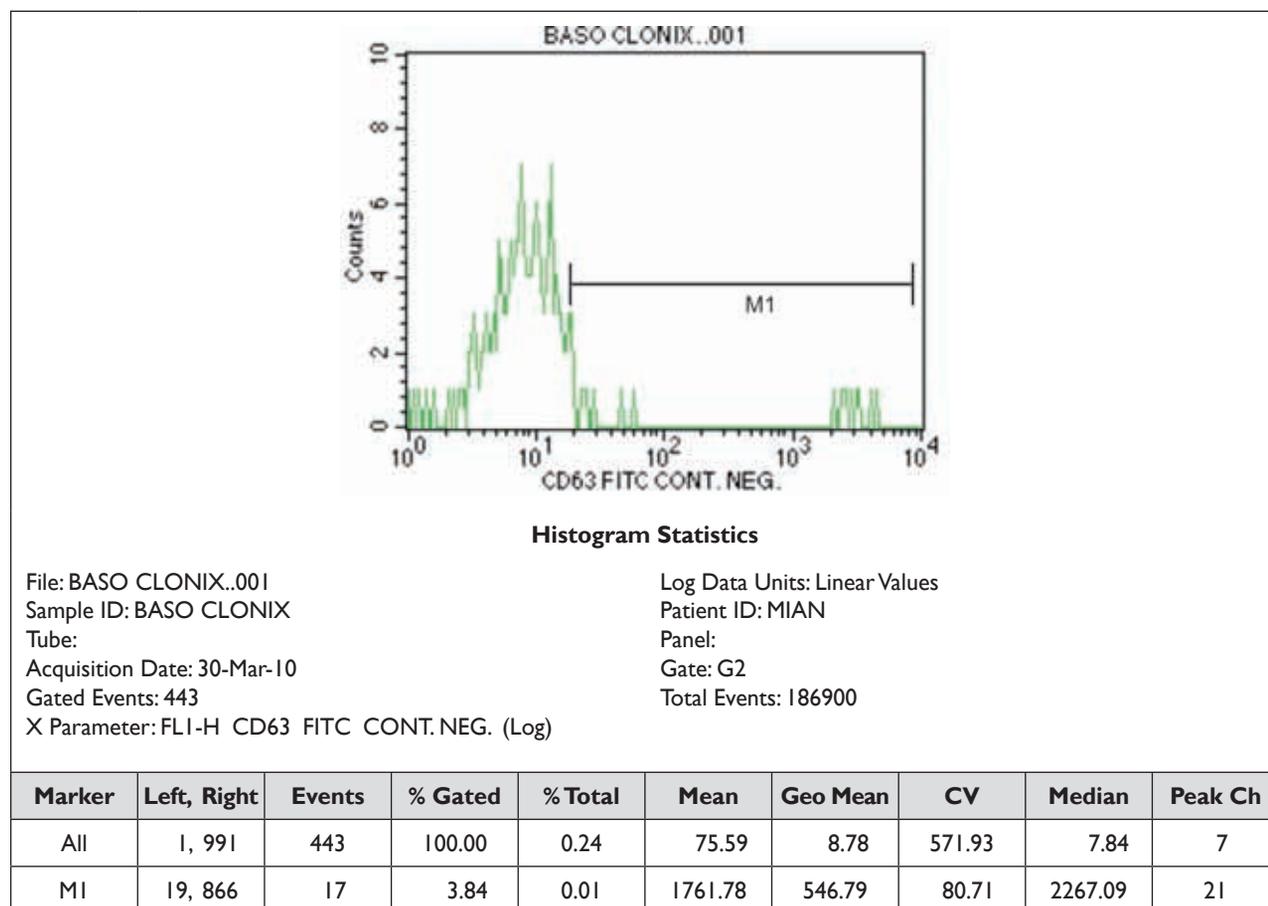


Figura 1. Teste de activação dos basófilos com clonixina – Controlo negativo

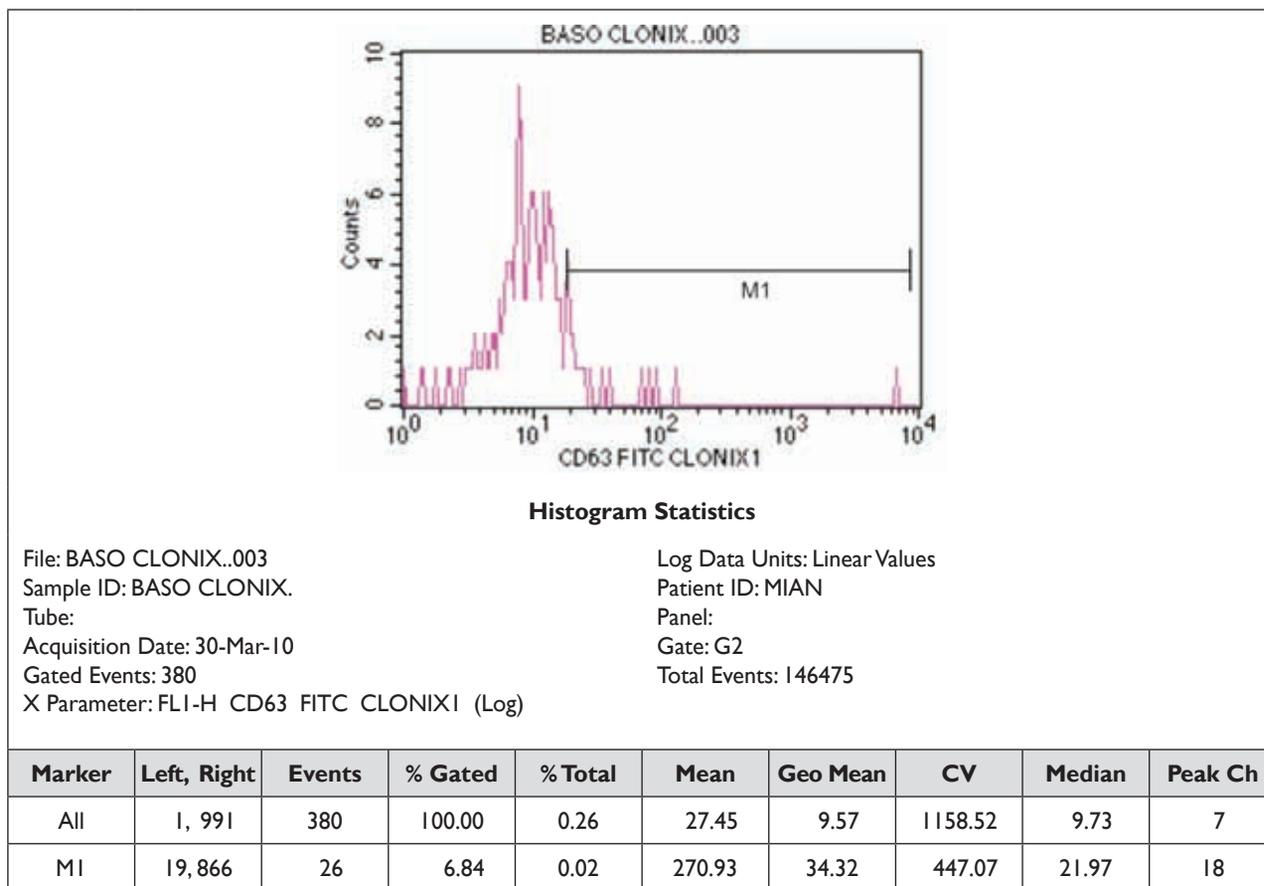


Figura 2. Teste de activação dos basófilos com clonixina – Clonixina 7,5 mg/mL (diluição 1:40)

Foi dada à doente indicação para efectuar evicção completa de clonixina (cartão identificativo), tolerando todos os outros anti-inflamatórios não derivados do ácido nicotínico. Desde então não voltou a ter qualquer outro episódio semelhante, mantendo terapêutica sintomática, quando necessário, com todos os outros AINEs.

DISCUSSÃO

As reacções de hipersensibilidade medicamentosa (incluindo reacções alérgicas e reacções não alérgicas)⁴ são comuns na prática clínica e compreendem cerca de 15% de todas as reacções adversas a fármacos⁵.

Podem ser reacções do tipo imediato e geralmente ocorrem uma hora após a administração do fármaco, ou reacções não imediatas e geralmente ocorrem ≥ 1 h após a administração do fármaco⁴. Clinicamente as reacções do tipo imediato manifestam-se com urticária, angioedema, rinoconjuntivite, broncoespasmo e choque anafilático e as reacções não imediatas com erupções maculopapulares e urticária retardada/angioedema. Alguns fármacos podem ainda provocar reacções cutâneas graves tipo exantema fixo, dermatite esfoliativa, DRESS (*drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*), DIHS (*drug-induced hypersensitivity syndrome*), doenças bolhosas, como síndrome de Stevens-Johnson, e necrólise epidérmica tóxica (NET).

De acordo com as normas do *European Network for Drug Allergy* (ENDA) e do *EAACI interest group on drug hypersensitivity*, os procedimentos diagnósticos no caso de suspeita de reacção de hipersensibilidade imediata aos AINEs baseiam-se numa história clínica detalhada seguida por um ou mais dos seguintes procedimentos: testes cutâneos em picada (TCP), quando disponíveis e validados⁶, testes laboratoriais e prova de provocação oral controlada⁷, considerada o método de eleição no diagnóstico clínico mas com riscos associados.

A sensibilidade e valor preditivo dos TCP são considerados excelentes para a penicilina, relaxantes musculares, enzimas e soro heterólogo; satisfatórios para vacinas, hormonas, opiáceos, protamina e tiopental; e baixos ou de valor desconhecidos para anestésicos locais, sulfonamidas, contrastes iodados, AINEs e cefalosporinas⁸.

O doseamento de IgE específica com elevada especificidade no diagnóstico das reacções mediadas pela IgE apresenta, contudo, uma sensibilidade inferior à dos testes cutâneos em picada⁹. No entanto, há situações em que os alérgenos necessários à determinação da IgE específica não se encontram disponíveis, como ocorre com grande parte dos fármacos¹⁰.

Na última actualização da ENDA¹¹ começam a surgir novas ferramentas diagnósticas, nomeadamente o teste de activação de basófilos (TAB) com avaliação por citometria de fluxo nas reacções imediatas a AINEs.

A utilidade do TAB via expressão de CD63 já se encontra amplamente demonstrada, nomeadamente nas reacções IgE mediadas de alérgenos inalantes comuns, alérgenos alimentares¹², látex¹³ e veneno de himenópteros¹⁴ com alta sensibilidade e especificidade¹⁵⁻¹⁷.

No âmbito da alergia medicamentosa é utilizado em reacções de hipersensibilidade, principalmente para fármacos cuja determinação da IgE específica não se encontra disponível.

Gamboa *et al*¹⁸ consideram o TAB um método de diagnóstico *in vitro* reprodutível, com elevada especificidade (>90%) e sensibilidade (60-70%) no diagnóstico de reacções de hipersensibilidade a AINEs e que apresenta uma boa correlação com as provas de provocação positivas. Embo-

ra resultados negativos no TAB não permitam excluir o diagnóstico, não dispensando a realização de prova de provocação, resultados positivos associados a uma história compatível praticamente confirmam o diagnóstico, dispensando esta realização.

Neste caso particular, uma vez que mais nenhum teste se encontrava disponível e/ou validado, o TAB revelou-se uma mais-valia importante no diagnóstico e confirmação de alergia à clonixina, reforçando a ideia de que nas situações de reacção a um único AINE, com possível mecanismo IgE mediado, este teste poderá apresentar resultados promissores. São, no entanto, necessários mais estudos controlados para confirmação desta hipótese.

CONCLUSÃO

Apresenta-se um caso clínico de reacção de hipersensibilidade imediata à clonixina por via oral. O aumento da frequência das reacções de hipersensibilidade a fármacos constitui um desafio constante na determinação dos métodos de diagnóstico mais úteis para cada caso. Neste caso particular, o TAB revelou-se uma mais valia no diagnóstico e confirmação de alergia à clonixina, representando uma alternativa à realização de prova de provocação, não isenta de risco para o doente e, neste caso, contraindicada.

Este é, segundo sabemos após revisão bibliográfica, o primeiro caso descrito de reacção de anafilaxia à clonixina com diagnóstico confirmado por teste de activação de basófilos com avaliação por citometria de fluxo.

AGRADECIMENTOS

Maria Conceição Pereira Santos, Alcinda Melo
Laboratório de Imunologia Clínica
Instituto de Medicina Molecular, Faculdade de Medicina,
Universidade de Lisboa

Financiamento: Nenhum

Declaração de conflitos de interesse: Nenhum a declarar

Contacto:

Teresa Moscoso
Serviço de Imunoalergologia do Hospital de Pulido Valente
Centro Hospitalar de Lisboa Norte
Alameda das Linhas Torres, 117
1769-001 Lisboa
E-mail: teresamoscoso@hotmail.com

REFERÊNCIAS

1. Faich GA. Adverse drug reaction monitoring. *N Engl J Med* 1986; 314:1589-92.
2. http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=1964&tipo_doc=rcm
3. http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=231&tipo_doc=rcm
4. Johansson SGO, Hourihane JOB, Bousquet J, Brujinzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001; 56:813-24.
5. Demoly P, Bousquet J. Epidemiology of drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001; 1:305-10.
6. Brockow K, Romano A, Blanca M, Ring J, Pichler W, Demoly P. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 2002; 57:45-51.
7. Aberer W, Bircher A, Romano A, Blanca M, Campi P, Fernandez J, et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: General considerations. *Allergy* 2003; 58:854-63.
8. Demoly P. Anaphylactic reactions – value of skin and provocation tests. *Toxicology* 2005; 209:221-3.
9. Homburger H. Methods in laboratory immunology. In: Middleton E, Reed C, et al. eds. *Allergy: Principles and practice* 1, 5.^a ed. St Louis: CV Mosby; 1998:417-29.
10. Ebo DG, Hagendorens MM, Bridts CH, Schuerwegh AJ, De Clerck LS, Stevens WJ. *In vitro* allergy diagnosis: should we follow the flow? *Clin Exp Allergy* 2004; 34:332-9.
11. Kowalski ML, Makowska JS, Blanca M, Baybek S, Bochenek G, et al. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) – classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA and GA2LEN/HANNA. *Allergy* 2011; 66:818-29.
12. Garcia-Aviles C, Sanchez-Lopez G, Sanz ML, et al. Flow-cytometric cellular allergen stimulation test (FAST) in the *in vitro* diagnosis of food allergy. *Allergy* 2000; 55 (Suppl 63): 128.
13. Sanz ML, Gamboa PM, Garcia-Aviles C, et al. Flow-cytometric cellular allergen stimulation test in latex allergy. *Int Arch Allergy Immunol* 2003; 130:33-9.
14. Sainte-Laudy J, Sabbah A, Drouet M, Lauret MG, Loiry M. Diagnosis of venom allergy by flow cytometry. Correlation with clinical history, skin tests, specific IgE, histamine and leukotriene C4 release. *Clin Exp Allergy* 2000; 30:1166-71.
15. Sanz ML, Sanchez G, Gamboa PM, Vila L, Uasuf C, Chazot M, Dieguez I, DeWeck AL. Allergen-induced basophil activation: CD63 cell expression detected by flow cytometry in patients allergic to *Dermatophagoides pteronyssinus* and *Lolium perenne*. *Clin Exp Allergy* 2001; 31:1007-13.
16. Sanz M, Gamboa P, de Weck AL. *In vitro* tests: basophil activation tests; in Pichler WJ (Ed.): *Drug hypersensitivity*. Basel, Karger; 2007:391-402.
17. Michova A, Abugalia M, Ivanova TS, Nikolov G, Taskov H, Petrunov B: Comparison of two-flow cytometry methods for basophil degranulation in patients sensitized to grass pollen. *Allergy* 2006; 61:1078-83.
18. Gamboa P, Sanz ML, de Weck AL. A new combined test with flow cytometric 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.