

Hipersensibilidade a inibidores da bomba de protões – Um caso raro

Hypersensitivity to proton pump inhibitors – A rare case report

Data de receção / Received in: 14/12/2015

Data de aceitação / Accepted for publication in: 08/02/2016

Rev Port Imunoalergologia 2016; 24 (1): 31-36

José Pedro Almeida¹, Anabela Lopes¹, Manuel Pereira Barbosa^{1,2}

¹ Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar de Lisboa Norte

² Clínica Universitária de Imunoalergologia, Faculdade de Medicina de Lisboa

RESUMO

Introdução: A hipersensibilidade aos inibidores da bomba de protões (IBPs) é rara, devendo ter-se em conta a reatividade cruzada entre eles. Os autores descrevem um caso de hipersensibilidade tardia a todos os IBPs disponíveis em Portugal. **Caso clínico:** Mulher de 39 anos referenciada por suspeita de alergia medicamentosa, com antecedentes conhecidos de rinite alérgica e refluxo gastroesofágico. Em 2007, no contexto de síndrome gripal com administração endovenosa de acetilsalicilato de lisina e omeprazol, referiu um eritema pruriginoso generalizado e angioedema labial 3 h depois; em 2008, em contexto idêntico, com administração oral de ibuprofeno e omeprazol, refere quadro reprodutível 6-8 h depois. Em 2010, por queixas gástricas iniciou omeprazol (40mg/dia), referindo 6 h após a primeira toma quadro de eritema generalizado. As tomas sequenciais de lansoprazol, pantoprazol e esomeprazol reproduziram esta reação; a toma de rabeprazol originou um exantema bolhoso nos membros superiores. Da investigação alergológica salienta-se testes cutâneos em picada negativos, sendo que os intradérmicos foram negativos imediatos mas positivos tardios (10 h após) para os cinco IBPs. **Conclusão:** Trata-se do primeiro caso descrito na literatura de hipersensibilidade tardia a todos os IBPs.

Palavras-chave: Hipersensibilidade tardia, inibidores da bomba de protões, testes cutâneos.

ABSTRACT

Introduction: Hypersensitivity to proton pump inhibitors (PPIs) is rare and cross-reactivity between PPIs must be taken into account. The authors document a case report of delayed hypersensitivity to all PPIs available in Portugal. **Case report:** 39 year-old woman referred due to drug allergy suspicion, with past history of allergic rhinitis and gastro-esophageal reflux. In 2007 due to a flu-like syndrome she was administered with aspirin and omeprazole intravenously, and generalized itchy rash with lips angioedema was observed 3h later; in 2008 in a similar clinical picture, after oral intake of ibuprofen and omeprazole a reproducible reaction after 6-8h was observed. In 2010, due to gastric complaints she started on omeprazole (40mg/day) but suffered from a generalized rash 6h after the first administration. The sequential intake of lansoprazole, pantoprazole and esomeprazole originated a reproducible reaction. Rabeprazole originated a bullous exanthema in the upper limbs. Our allergological investigation has shown negative prick tests, but intradermal tests were positive (with delayed lecture at 10h) for the 5 PPIs. **Conclusion:** This is the first reported case of delayed PPI hypersensitivity to all PPIs.

Keywords: Delayed hypersensitivity, proton pump inhibitors, skin tests.

INTRODUÇÃO

Os inibidores da bomba de prótons (IBPs) são potentes inibidores da secreção ácida gástrica, sendo amplamente utilizados no tratamento de diversas patologias gastrointestinais, como o caso da úlcera péptica e o refluxo gastroesofágico e também para terapêutica e/ou prevenção de gastropatia induzida por AINEs ou corticosteroides e erradicação de *H. pylori*. São muitas vezes usados sem prescrição médica e habitualmente são bem tolerados. Os efeitos secundários mais frequentes incluem diarreia, náuseas, cefaleia (1-3% dos casos). Apesar de raras, estão documentadas reações de hipersensibilidade imediata e mediada por células com todos os IBPs¹⁻².

Os IBPs atualmente disponíveis têm uma estrutura química semelhante, representada por um anel benzimidazol com variações apenas na cadeia lateral. Deste modo, o omeprazol e o pantoprazol têm cadeias laterais semelhantes, enquanto o lansoprazol partilha a mesma cadeia com o rabeprazol, motivo pelo qual pode existir reatividade cruzada nestes pares¹⁻². As reações de hipersensibilidade

aos IBPs são raras e exigem um elevado nível de suspeição clínica.

Os autores descrevem um caso de hipersensibilidade tardia a todos os IBPs. Nestes casos, a citotoxicidade mediada por células pode ser a responsável pelo quadro clínico. A hipersensibilidade do tipo IV é mediada por células T CD4+ e CD8+ e o mecanismo proposto envolve a ligação de haptenos do fármaco a proteínas intracelulares e extracelulares para apresentação às células T fármaco-específicas. A libertação consequente de citocinas pelas células T, juntamente com a produção de outros mediadores de citotoxicidade, gera a resposta inflamatória observada nas dermatoses de hipersensibilidade tardia.

CASO CLÍNICO

Mulher de 39 anos, de raça branca, enfermeira de profissão, referenciada à consulta de Imunoalergologia em 2012 por suspeita de hipersensibilidade medicamentosa. Apresentava como antecedentes pessoais relevantes: (i) rinite alérgica persistente ligeira (sensibilização a

ácaros do pó doméstico e gramíneas selvagens); (ii) eczema de contacto a tiurans; e (iii) refluxo gastro-esofágico. Medicada habitualmente com desloratadina 5 mg.

Em 2007, no contexto de síndrome gripal caracterizada por febre, mialgias, congestionamento nasal e tossícuta, em ambiente hospitalar terá sido administrado acetilsalicilato de lisina e omeprazol endovenoso. Cerca de 3 horas após a administração destes fármacos, a doente referiu quadro de eritema generalizado, pruriginoso, acompanhado de angioedema labial, não existindo descrição de sintomas extracutâneos. A doente foi submetida a tratamento endovenoso com clemastina e hidrocortisona, com melhoria rápida do quadro em poucas horas. Posteriormente, em 2008, em contexto de síndrome gripal semelhante, a doente terá tomado ibuprofeno 400 mg e omeprazol 20 mg *per os*, referindo quadro de eritema generalizado e angioedema labial aproximadamente 6-8 horas depois da toma. Após estes dois episódios, pela hipótese mais provável de hipersensibilidade a anti-inflamatórios não esteróides, a doente iniciou evicção de todos, referindo apenas ingestão de paracetamol sem complicações.

Em 2010, por agravamento das queixas recorrentes de refluxo gastroesofágico, efetuou uma endoscopia di-

gestiva alta que revelou o diagnóstico de esofagite de refluxo (grau B), hérnia de hiato (3 cm) e gastropatia do antro (presença de *Helicobacter pylori*). Nesta altura, por indicação médica a doente iniciou terapêutica com omeprazol 40 mg/dia. Cerca de 6 horas após a toma do primeiro comprimido (não houve tomas posteriores) a doente referiu eritema generalizado pruriginoso, sem outros sintomas acompanhantes, que resolveu cerca de 2-3 horas após o seu início. Posteriormente, foi prescrito tratamento alternativo com outro inibidor da bomba de prótons, sendo que as tentativas sequenciais de administração com lansoprazol, pantoprazol e esomeprazol mostraram uma reação reprodutível (cerca de 2-3 horas depois). A toma de rabeprazol originou eritema pruriginoso generalizado acompanhado de exantema bolhoso no membro superior esquerdo. Neste último caso a doente fez tratamento com corticoide e anti-histamínico orais durante 5 dias.

Após estes episódios, a doente foi referenciada à consulta de Imunoalergologia para investigação de hipersensibilidade aos inibidores da bomba de prótons, por necessidade de efetuar esta terapêutica do ponto de vista gastroenterológico. A investigação alérgica incluiu (i)



Figura 1. Leitura dos testes intradérmicos (às 10 horas) – fotografia fornecida pela doente

testes epicutâneos, que foram negativos às 48 e 96 horas, (ii) testes cutâneos em picada, negativos (resultado imediato e tardio), e (iii) testes intradérmicos, cujo resultado imediato (20 minutos) foi negativo (concentrações 1/10, 1/100 e 1/1000), mas cuja leitura tardia (10 horas após) foi positiva em todas as concentrações para os cinco fármacos (omeprazol 4 mg/ml, pantoprazol 4 mg/ml, lansoprazol 30 mg/ml, esomeprazol 20 mg/ml, rabeprazol 20 mg/ml) (ver três exemplos ilustrados na Figura 1).

Estes testes são feitos através de injeção intradérmica lenta, de 0,01 a 0,05 ml de cada extrato, de forma a obter uma pequena pápula superficial de 2 a 3 mm de diâmetro. A agulha deve ser introduzida na derme num ângulo de 45° com a pele, com o bisel voltado para cima. Uma vez que no mercado existem formulações para execução de testes apenas com determinantes da penicilina, os outros medicamentos devem usar-se preferencialmente através formulações para administração endovenosa. Se o medicamento suspeito foi administrado por via oral, deve ser feito um teste por picada e /ou por contacto com essa formulação diluída e soro fisiológico para a hipótese de estarem envolvidos outros constituintes. Os testes intradérmicos devem ser executados preferencialmente com soluções estéreis (*guidelines da European Academy of Allergology and Clinical Immunology*).

A doente iniciou evicção de todos os IBPs, mantendo terapêutica com ranitidina e sucralfato, mas por manutenção das queixas foi proposta para cirurgia. Voltou a ingerir anti-inflamatórios não esteroides (nomeadamente aspirina, ibuprofeno, nimesulide, diclofenac) com tolerância.

DISCUSSÃO

Os inibidores da bomba de prótons são considerados pró-fármacos, sendo formulados através de uma preparação para libertação prolongada, maioritariamente absorvidos no intestino delgado. Após absorção, sofrem um processo de protonação ao nível das células parietais,

ligando-se covalentemente à H⁺/K⁺-ATPase, diminuindo a secreção ácida gástrica¹.

Alguns estudos recentes apontam para que esta diminuição da acidez possa estar também na origem de possível sensibilização a alérgenos alimentares, uma vez que é necessário um pH baixo^{1-3,5} para a ativação das enzimas digestivas. Do mesmo modo, a hipocloridria induzida pelos IBPs pode ser um fator de risco para reações de hipersensibilidade medicamentosa, sobretudo em doentes com tratamento prolongado³⁻⁵.

Existe um crescente número de publicações referentes a reações de hipersensibilidade aos IBPs. A maioria das publicações corresponde a casos clínicos isolados ou pequenas séries de casos, em que o principal fármaco culpado é o omeprazol (75%). Pantoprazol e lansoprazol são responsáveis por 12% dos casos de reação, sendo que o rabeprazol é o fármaco envolvido em apenas um caso. No entanto, outras séries mais recentes mostram uma distribuição diferente provavelmente relacionada com diferenças geográficas na prescrição de IBPs⁶⁻⁸.

Um estudo de revisão de Bose *et al.* (2013)⁹ demonstrou que 85% dos casos descritos correspondem a reações IgE-mediadas. Este estudo incluiu 118 doentes adultos (média de idades = 46±13 anos). As manifestações mais comuns foram mucocutâneas (urticária em 50% e angioedema em 40% dos casos); 20% dos doentes apresentaram hipotensão. No entanto, outros estudos demonstraram reacções graves em até 40% dos doentes. Algumas destas reacções anafiláticas, no caso dos IBPs, estão descritas até às 24 horas após a última toma. Uma explicação plausível poderá ser a formulação oral dos IBPs que estão disponíveis através de libertação prolongada.

As reacções tardias aos IBPs são reportadas em menor número na literatura, sendo a primeira descrição de 1992 correspondendo a um caso de necrólise epidérmica tóxica numa mulher de 72 anos duas semanas após terapêutica com omeprazol⁹. Em 2007, foi descrito um caso de síndrome de DRESS após 20 dias de esomeprazol¹⁰, encontrando-se neste doente reatividade cruzada com

todos os IBPs exceto rabeprazol (documentada por testes epicutâneos).

O presente caso clínico ilustra um exemplo de hipersensibilidade tardia a todos os IBPs, confirmada por testes intradérmicos (positivos tardiamente), com reatividade cruzada entre eles. Os testes epicutâneos foram negativos às 48 horas e às 96 horas. O primeiro protocolo diagnóstico de hipersensibilidade ao omeprazol com testes cutâneos data de 1999, não existindo em estudos posteriores uniformidade em relação às doses não irritativas utilizadas. Bonadonna (2012) estudou a sensibilidade e a especificidade dos testes cutâneos, usando como *gold standard* as provas de provocação; foram estudados 40 doentes com reacções imediatas ligeiras a moderadas¹¹⁻¹³. Os resultados mostraram uma especificidade e valor preditivo positivo de 100%, sensibilidade de 61% e valor preditivo negativo de 92%. As concentrações não irritativas foram 40 mg/mL para omeprazol, esomeprazol, pantoprazol e rabeprazol e 30 mg/mL para lansoprazol. Não é recomendado efectuar testes intradérmicos com soluções obtidas a partir de formulações orais devido ao risco de falsos positivos. No presente caso clínico não se podem excluir falsos positivos nos testes, tendo em conta que foram realizados a partir de formulações orais com o rabeprazol e o lansoprazol. No entanto, foram feitos testes intradérmicos em controlos saudáveis.

Não foram relatadas até à data reacções adversas associadas à execução de testes cutâneos com IBPs. As IgE específicas para IBPs não podem ser determinadas por ELISA e o teste de ativação de basófilos pode dar um contributo adicional no diagnóstico dos casos de hipersensibilidade IgE-imediata. Os testes epicutâneos têm vindo a ser utilizados com diferentes concentrações (0,1-50%) em diversos estudos¹³⁻¹⁴.

Atualmente é possível identificar 4 padrões de reatividade cruzada entre IBPs:

- Hipersensibilidade de grupo: indivíduos com alergia a todos os IBPs disponíveis;

- Padrão A: alergia a omeprazol, esomeprazol e pantoprazol, com tolerância a lansoprazol e rabeprazol.
- Padrão B: alergia a lansoprazol e rabeprazol, com tolerância a omeprazol, esomeprazol e pantoprazol;
- Padrão C: alergia seletiva a um único IBP, com tolerância aos restantes.

Estes padrões podem ser explicados pela estrutura química dos IBPs que correspondem a anéis benzimidazóis modificados com um anel piridina, podendo ter substituições diferentes nos dois anéis. Omeprazol, esomeprazol e pantoprazol partilham modificações no anel benzimidazol, enquanto o lansoprazol e o rabeprazol partilham modificações no anel piridina¹⁵⁻²⁰.

CONCLUSÃO

O caso clínico de hipersensibilidade tardia aqui descrito associa-se a um padrão de hipersensibilidade de grupo, isto é, com alergia a todos os IBPs. Este padrão de grupo parece ser mais frequente na hipersensibilidade tardia. Por outro lado, sendo a doente enfermeira, fica em aberto a hipótese da possível sensibilização ocupacional. Salienta-se a importância dos testes cutâneos para o diagnóstico de hipersensibilidade aos IBPs e para a avaliação de possível reatividade cruzada entre estes fármacos, mesmo nos casos de hipersensibilidade tardia, de modo a evitar provas de provocação desnecessárias ou reacções futuras eventualmente graves.

Salienta-se também a importância da referência atempada à Imunoalergologia com o objetivo de esclarecer a possível hipersensibilidade medicamentosa, com recurso aos testes cutâneos, evitando reacções desnecessárias e potencialmente graves, como foi a última com a toma de rabeprazol; evitar-se-iam também evicções prolongadas desnecessárias, tal como foi o caso dos AINEs nesta doente, os quais podem comprometer a qualidade de vida.

Por último, é importante focar o aspeto da possível indução de tolerância aos IBPs, independentemente de ser ou não uma alternativa à cirurgia, mas que neste caso seria útil, visto a doente ter indicação para medicação diária com IBP.

Financiamento: Sem apoios financeiros a declarar.

Contacto

José Pedro Almeida
Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Santa Maria,
Centro Hospitalar Lisboa Norte
Av Prof. Egas Moniz
1649-035 Lisboa

REFERÊNCIAS

1. Thomson ABR, Sauve MD, Kassam N, Kamitakahara H. Safety of the long-term use of proton pump inhibitors. *World J Gastroenterol* 2010; 16:2323-30.
2. Chang YS. Hypersensitivity reactions to proton pump inhibitors. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012; 12:348-53.
3. Pali-Schöll I, Jensen-Jarolim E. Anti-acid medication as risk factor for food allergy. *Allergy* 2011; 66:469-77.
4. Untermayr E, Jensen-Jarolim E. The role of protein digestibility and antacids on foods allergy outcomes. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121:1301-8.
5. Untermayr E, Schöll I, Swoboda I, Beil WJ, Förster-Waldl E, Walter F, et al. Antacid medication inhibits digestion of dietary proteins and causes food allergy: a fish allergy model in BALB/c mice. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112:616-23.
6. Galindo PA, Borja J, Feo F, Gómez E, García R, Cabrera M, et al. Anaphylaxis to omeprazole. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 82:52-4.
7. Diesner SC, Knittelfelder R, Krishnamurthy D, Pali-Schöll I, Gajdzik L, Jensen-Jarolim E, et al. Dose-dependent food allergy induction against ovoalbumine under acid-suppression: a murine food allergy model. *Immunol Lett* 2008; 121:45-51.
8. Ramírez E, Cabañas R, Laserna LS, Fiandor A, Tong H, Prior N, et al. Proton pump inhibitors are associated with hypersensitivity reactions to drugs in hospitalised patients: a nested case-control in a retrospective cohort study. *Clin Exp Allergy* 2013; 43:344-52.
9. Bose S, Guyer A, Long A, Banerji A. Evaluation and management of hypersensitivity to proton pump inhibitors. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013; 111:452-7.
10. Caboni S, Gunera-Saad N, Ktiouet-Abassi S, Berard F, Nicolas JF. Esomeprazole-induced DRESS syndrome. Studies of cross-reactivity among proton pump inhibitor drugs. *Allergy* 2007; 62:1342-3.
11. Riemer AB, Gruber S, Pali-Schöll I, Kinaciyan T, Untermayr E, Jensen-Jarolim E. Suppression of gastric acid increases the risk of developing immunoglobulin E-mediated drug hypersensitivity: human diclofenac sensitization and a murine sensitization model. *Clin Exp Allergy* 2010; 40:486-93.
12. Bonadonna P, Lombardo C, Bortolami O, Bircher A, Scherer K, Barbaud A, et al. Hypersensitivity to proton pump inhibitors: diagnostic accuracy of skin tests compared to oral provocation test. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130:547-9.
13. Kepil Özdemir S, Yılmaz I, Aydın Ö, Büyüköztürk S, Gelincik A, Demirtürk M, et al. Immediate type hypersensitivity reactions to proton pump inhibitors: usefulness of skin tests in the diagnosis and assessment of cross-reactivity. *Allergy* 2013; 68:1008-4.
14. Brockow K, Garvey LH, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilo MB, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs – na ENDA/EAACI drug allergy interest group position paper. *Allergy* 2013; 702.
15. Abdul Razzak E, Tomás M, Tornero P, Herrero T. Nine cases of allergy to omeprazole. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2012; 22:228-30.
16. Sánchez-Morillas L, Rojas Pérez-Ezquerria P, González Mendiola R, Gómez-Tembleque Ubeda P, Santos Alvarez A, Laguna-Martínez JJ. Eleven cases of omeprazole hypersensitivity: diagnosis and study of cross-reactivity. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2014; 24:130-2.
17. Garrido Fernández S, Cumplido JA, Rábano A, Martínez D, Blanco C, Carrillo T. Allergy to proton pump inhibitors: diagnosis and assessment of cross-reactivity. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008; 18:136-2.
18. Vovolis V, Koutsostathis N, Stefanaki E. IgE-mediated anaphylaxis to proton pump inhibitors- cross-reacting study. *Allergy* 2008; 63:1251-2.
19. Sobrevia Elfau MT, Garcés Sotillos M, Ferrer Clavería L, Segura Arazuri N, Monzón Ballarín S, Colás Sanz C. Study of cross-reactivity between proton pump inhibitors. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010; 20:157-61.
20. Karabacak E, Kutlu A, Aydın E, Ozturk S. Hypersensitivity to lansoprazole with tolerance to other proton pump inhibitors: does cross-reactivity between proton pump inhibitors really exist? *Allergol Immunopathol (Madr)* 2013; 41:136-7.