

Hipersensibilidade mediada por IgE ao paracetamol – Caso clínico

IgE-mediated hypersensitivity to paracetamol (acetaminophen) – Case report

Data de receção / Received in: 15/09/2010

Data de aceitação / Accepted for publication in: 26/09/2010

Rev Port Imunoalergologia 2010; 18 (5): 459-466

Amélia Spínola Santos¹, Fátima Duarte¹, Anabela Lopes¹, Anna Sokolova¹, Maria Conceição Pereira Santos², Alcinda Melo², Manuel Branco Ferreira^{1,3}, Manuel Pereira Barbosa^{1,3}

¹ Serviço de Imunoalergologia / *Immunoallergy Department*. Hospital de Santa Maria/Centro Hospitalar Lisboa Norte, EPE

² Laboratório de Imunologia Clínica / *Clinical Immunology Laboratory* – Instituto de Medicina Molecular – Faculdade de Medicina – Universidade de Lisboa.

³ Faculdade de Medicina – Universidade de Lisboa

RESUMO

Introdução: A hipersensibilidade mediada por IgE ao paracetamol é muito rara, existindo apenas seis casos em que se documentou testes cutâneos positivos e/ou IgE específica. **Caso clínico:** Descreve-se uma doente, de 30 anos, com três episódios de reacção alérgica imediata ao paracetamol oral (urticária/anafilaxia). A doente tolera ácido acetilsalicílico, ibuprofeno e nimesulide. Efectuámos testes cutâneos em picada com paracetamol injectável (solução a 10mg/ml) que foram positivos. Na investigação laboratorial salienta-se a negatividade da IgE específica para paracetamol e o resultado positivo do teste de activação de basófilos: 24,61% de activação com solução de paracetamol a 1mg/ml (controlo negativo 0,70%; índice de estimulação 35). **Conclusão:** Este é um caso raro de hipersensibilidade imediata ao paracetamol, em que o mecanismo IgE mediado foi demonstrado através de teste cutâneo em picada positivo. Este mecanismo é distinto do das reacções de hipersensibilidade aos anti-inflamatórios não esteróides e ao paracetamol não mediadas por IgE.

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

ABSTRACT

Background: IgE-mediated hypersensitivity reactions to paracetamol are very rare. In the literature we only found 6 case-reports with positive skin tests and/or specific IgE to paracetamol. **Case report:** We describe the case of a 30-year-old female, with 3 episodes of immediate allergic reaction to oral paracetamol (urticarial/anaphylaxis). The patient had no reactions with acetyl-salicylic acid, ibuprofen or nimesulide. Skin prick tests with undiluted injectable paracetamol solution (10 mg/ml) were positive. From the laboratory study, we highlight the negative serum specific IgE to paracetamol and positive basophil activation test, showing an activation of 24.61% with a 1 mg/mL paracetamol solution (negative control 0.70%; stimulation index 35). **Conclusion:** This is a rare case of immediate hypersensitivity to paracetamol, where the IgE-mediated mechanism was demonstrated by the positive skin prick test. This mechanism is distinct from that involved in hypersensitivity reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and paracetamol, which are not IgE-mediated.

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

INTRODUÇÃO

O paracetamol é largamente utilizado como analgésico e antipirético. No entanto, as reacções de hipersensibilidade são raras e, essencialmente, reportadas como casos clínicos isolados. As reacções descritas são variadas, desde reacções com expressão exclusivamente cutânea, reacções de broncospasmo, reacções anafiláticas ou outras¹.

Na maioria dos casos descritos, a hipersensibilidade ao paracetamol foi documentada por prova de provocação. Contudo, a provocação não elucidada o mecanismo fisiopatológico subjacente que, em raros casos, foi demonstrado ser IgE mediado através de testes cutâneos positivos e/ou doseamentos séricos de IgE específica para o paracetamol.

Ao contrário destas reacções mediadas por IgE, consideradas selectivas, a hipersensibilidade ao paracetamol verifica-se em cerca de 5% dos doentes com hipersensibilidade a anti-inflamatórios (AINE), devido à capacidade de o paracetamol inibir, embora fracamente, as ciclooxigenases (COX) I e COX-2².

Neste artigo, os autores apresentam um caso raro de alergia, mediada por IgE, ao paracetamol, traduzido por episódios de urticária e anafilaxia, numa doente que não

INTRODUCTION

Paracetamol is widely used as an analgesic and antipyretic. Hypersensitivity reactions, however, are rare and essentially reported as isolated clinical case-reports. A variety of reactions have been described, ranging from exclusively cutaneous, to bronchospasm, anaphylaxis or others¹.

In the majority of cases described, hypersensitivity to paracetamol has been documented by oral challenge test. However, challenge tests do not elucidate the underlying pathophysiological mechanism, which, in rare cases, have been shown to be IgE mediated, through positive skin tests and/or serum-specific IgE measurements to paracetamol.

Unlike these IgE-mediated reactions, which are considered selective, hypersensitivity to paracetamol is seen in around 5% of patients with hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), as paracetamol inhibits – albeit weakly – cyclooxygenases (COX) I and COX-2².

In this article, we present a rare case of IgE-mediated allergy to paracetamol, manifested by episodes of urticaria

apresentava qualquer história de hipersensibilidade a AINE. Apesar de haver vários casos descritos de reacções imediatas ao paracetamol com tolerância a AINE^{3,4}, a documentação de mecanismo IgE-mediado, através de testes cutâneos e/ou de IgE específicas séricas, só se encontra em seis outros casos na literatura mundial.

CASO CLÍNICO

Doente de 30 anos, empregada de restaurante, sem antecedentes de hipersensibilidade medicamentosa até Junho de 2004, altura em que refere um primeiro episódio de urticária generalizada, acompanhada de sensação de “aperto” orofaríngeo, de início cerca de 10-20 minutos após administração de 1000 mg de Ben-u-ron[®] (paracetamol) *per os*, auto-administrado no ambulatório para tratamento sintomático de cefaleias e crises esternutatórias. Relata, posteriormente, um segundo episódio (Dezembro/2004) de urticária generalizada, cerca de 10-15 minutos após administração oral de Antigrippine[®] (250mg de paracetamol, 20mg de maleato de pirilamina, 30mg de cafeína) para cefaleias e coriza. Refere ainda um terceiro episódio (Fevereiro/2005) de urticária generalizada, 10-15 minutos após nova administração de 1000mg de Ben-u-ron[®], por via oral, para o tratamento sintomático de cefaleias. O primeiro e terceiro episódios motivaram ida a um serviço de urgência hospitalar, tendo sido medicada com corticóides endovenosos e anti-histamínicos por via intramuscular. Foi orientada para a consulta de Imunoalergologia na sequência do último episódio, sem qualquer indicação para evicção farmacológica. Em todos os episódios, a doente não apresentou qualquer envolvimento digestivo, pulmonar ou cardiovascular. A doente tolerava previamente a administração de ácido acetilsalicílico (AAS), ibuprofeno e nimesulide, e manteve essa tolerância após os três episódios descritos.

Tem história de rinossinusite persistente moderada-grave desde os 10 anos, que se agrava com a exposição ao pó doméstico, não apresentando queixas oculares relevantes ou queixas sugestivas de asma brônquica.

and anaphylaxis in a patient with no history of hypersensitivity to NSAIDs. While there are several cases of immediate-onset reactions to paracetamol with tolerance to NSAIDs described^{3,4}, documentation of the IgE-mediated mechanism, through skin tests and/or serum-specific IgE, have only been seen in six other cases in the world literature.

CASE REPORT

A 30-year-old female, restaurant waitress, with no history of drug hypersensitivity until June 2004, when she had her first episode of generalised urticaria, accompanied by oropharyngeal tightness which started within 10 to 20 minutes of oral self-administration of 1000mg of Ben-u-ron[®] (paracetamol) as outpatient symptomatic treatment of headaches and sneezing fits.

She complained of a second episode (December 2004) of generalised urticaria within 10 to 15 minutes of oral administration of Antigrippine[®] (250mg paracetamol, 20mg pyrilamine maleate, 30mg caffeine) for headaches and cough. She suffered yet a third episode (February 2005) of generalised urticaria within 10 to 15 minutes of another oral administration of 1000mg Ben-u-ron[®] for symptomatic treatment of headaches.

In the first and third episodes the patient went to a hospital Emergency Department, where she was treated with intravenous steroids and intramuscular anti-histamines. She was referred to an Immunoallergy appointment after her last episode, without any instructions to avoid any particular drug. In no episode did the patient present digestive, pulmonary or cardiovascular involvement. The patient had prior tolerance of acetylsalicylic acid (ASA), ibuprofen and nimesulide, which she maintained beyond the three episodes described.

The patient had a history of persistent, moderate-severe rhinosinusitis since the age of 10, which exacerbates with exposure to house dust. She did not present any relevant ocular complaints or complaints suggesting bronchial asthma.

Apresentava uma IgE sérica total de 170 UI/ml e os testes cutâneos em picada para aeroalergénios (Laboratórios Leti, Espanha) foram positivos apenas para ácaros do pó doméstico (diâmetros médios das pápulas: histamina – 6mm; *Dermatophagoides pteronyssinus* – 8mm; *Dermatophagoides farinae* – 6mm; *Lepidoglyphus destructor* – 6mm).

Na investigação da suspeita de hipersensibilidade imediata ao paracetamol realizaram-se testes cutâneos em picada com solução de paracetamol injectável (10mg/ml) que originaram o aparecimento de uma pápula com 4mm de diâmetro médio (pápula de histamina com diâmetro médio de 6,5mm), bem como aparecimento de eritema com um maior diâmetro de cerca de 15mm.

Foi efectuado pedido especial de doseamento de IgE sérica específica para o paracetamol pelo método ImmunoCap® para o laboratório Phadia (Uppsala, Suécia), cujo resultado foi negativo. Efectuou também teste de activação de basófilos (Basotest®, ORPEGEN Pharma, Heidelberg, Alemanha) com uma solução diluída de paracetamol (1mg/ml), o qual se revelou positivo, com um valor de activação de 24,61%, que, comparado com o valor de 0,70% do controlo negativo, traduz um índice de estimulação de 35 (Figura 1). Esta mesma concentração de paracetamol (1mg/ml) não induziu qualquer activação basofílica significativa em quatro indivíduos saudáveis.

Por se achar desnecessário, foi decidido não efectuar qualquer prova de provocação ao paracetamol ou a anti-inflamatórios não esteróides.

A doente foi instruída para efectuar evicção completa de paracetamol (cartão identificativo) e desde então não voltou a ter qualquer outro episódio semelhante, mantendo terapêutica sintomática, quando necessário, com AAS, ibuprofeno ou nimesulide.

DISCUSSÃO

Apesar de o paracetamol ser um fármaco frequentemente utilizado, as reacções de hipersensibilidade são raras. Dentro da raridade das reacções de hipersensibilidade ao

The patient's total serum IgE was 170 UI/ml and skin prick tests to aeroallergens (Leti®, Spain) were only positive to house dust mites (mean wheal diameters: histamine 6mm; *Dermatophagoides pteronyssinus* 8mm; *Dermatophagoides farinae* 6mm; *Lepidoglyphus destructor*, 6mm).

The investigation of suspected immediate-onset hypersensitivity to paracetamol was performed with skin prick tests to injectable paracetamol solution (10mg/ml), which led to the appearance of a wheal with 4mm mean diameter (wheal to histamine with 6.5mm mean diameter) and erythema with a larger diameter of approximately 15mm.

A serum-specific IgE measurement to paracetamol using the ImmunoCap® method from Phadia Laboratory (Uppsala, Sweden) was specially requested. This was negative. A basophil activation test (Basotest®, ORPEGEN Pharma, Heidelberg, Germany) to a diluted paracetamol solution (1mg/ml) was also performed. This was positive, with an activation rate of 24.61%, which, when compared to the 0.70% value of the negative control, meant a stimulation index of 35 (Figure 1). This same concentration of paracetamol (1mg/ml) did not induce any significant basophil activation in four healthy individuals.

It was deemed unnecessary to perform any challenge test to paracetamol or NSAIDs.

The patient was advised to avoid paracetamol completely and carry an identification card to this effect. Since then, she has had no other similar episodes. Symptomatic treatment with ASA, ibuprofen or nimesulide has been recommended if and when necessary.

DISCUSSION

Although paracetamol is a commonly used drug, hypersensitivity reactions are rare. Of these, non-immunologically-mediated reactions, such as those associated to

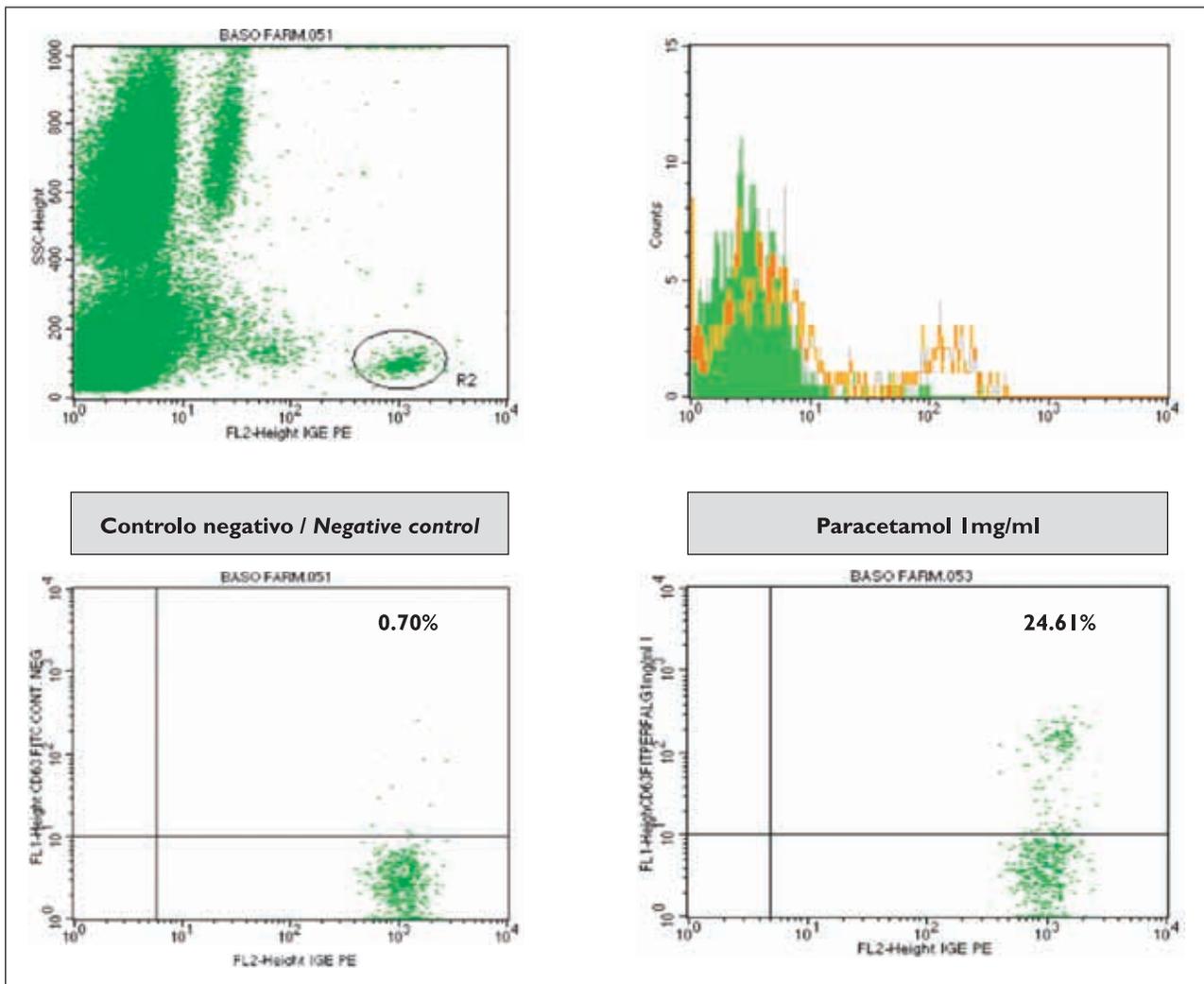


Figura 1. Teste de activação dos basófilos com paracetamol
Figure 1. Basophil activation test to paracetamol

paracetamol, as reacções não imunologicamente mediadas, isto é, as reacções associadas à inibição da COX-1, são as mais frequentes². Estas reacções ocorrem apenas em cerca de 5% dos doentes com hipersensibilidade aos anti-inflamatórios não esteróides (AINE), uma vez que o paracetamol é um fraco inibidor da COX-1^{1,4}, sendo mais frequentes quando se usam doses de paracetamol >2 g/dia.

A história clínica desta doente com tolerância a AINE como AAS, ibuprofeno e nimesulide, exclui este mecanismo.

inhibition of COX-1, are the most frequently seen². These reactions occur in only approximately 5% of patients with hypersensitivity to NSAIDs, since paracetamol is a weak inhibitor of COX-1^{1,4}, and are more frequent at paracetamol doses >2 g/day.

Our patient's clinical history of tolerance to NSAIDs such as ASA, ibuprofen and nimesulide ruled out this mechanism.

Equally so, there are descriptions of non-immunologically-mediated isolated reactions to paracetamol (bronchos-

Por outro lado, estão descritas reacções isoladas ao paracetamol (brôncoespasmo), não mediadas por IgE, relacionadas com a inibição de uma outra isoenzima, a COX-3⁵. A ausência de brôncoespasmo na nossa doente não aponta para este mecanismo.

O caso clínico descrito é um caso raro de reacção alérgica mediada por IgE, pois não só se caracterizou, clinicamente, pela ocorrência, de forma imediata em poucos minutos após a administração de paracetamol, de dois episódios de urticária generalizada e um provável episódio de anafilaxia, como também se verificou positividade dos testes cutâneos em picada com uma solução de paracetamol (10mg/ml) dez vezes inferior à concentração referida em vários dos casos com testes cutâneos positivos (100mg/ml).

Na revisão bibliográfica, encontramos apenas seis casos clínicos bem caracterizados que, através de testes cutâneos em picada e/ou de IgE específica sérica, documentaram uma reacção alérgica, IgE-mediada ao paracetamol, o que mostra bem a raridade desta situação⁶⁻⁹. Destes seis casos clínicos, um autor descreve três casos e os restantes três autores descrevem um caso cada. Destaca-se que, destes seis casos referenciados na literatura, o último foi descrito em Portugal⁹.

Os seis casos descritos reportam-se todos a doentes do sexo feminino, com idades compreendidas entre os 19 e os 32 anos (média 24,5 anos), com apresentação clínica de urticária e/ou anafilaxia de aparecimento imediato após a administração do paracetamol. No presente caso clínico, e tal como nos descritos, a doente é do sexo feminino e de idade jovem, sendo as manifestações clínicas semelhantes às referidas na literatura (anafilaxia e urticária generalizada)⁶⁻¹⁰.

Em cinco das seis doentes referenciadas na literatura, os testes cutâneos foram positivos e em três doentes foi detectada IgE específica para o paracetamol por radioimunoensaio utilizando solução comercial de paracetamol conjugada com albumina sérica humana⁸. Na única das seis doentes que teve testes cutâneos negativos, o mecanismo IgE-mediado foi documentado pela detecção de IgE específica sérica.

Na nossa doente obtivemos um resultado negativo na determinação da IgE específica para o paracetamol pelo

pasm) related to inhibition of another isoenzyme, COX-3⁵. The absence of bronchospasm in our patient did not indicate this mechanism.

The present case is a rare example of an allergic IgE-mediated reaction. It was not only clinically characterised by the occurrence of immediate-onset reactions within minutes of paracetamol administration, two episodes of generalised urticaria and a probable episode of anaphylaxis, but also presented positive skin prick tests to a paracetamol solution (10mg/ml), which is ten times weaker than the concentration used in several positive skin tests described in the literature (100mg/ml).

Our literature review only found six well-characterised clinical cases which used skin prick tests and/or serum-specific IgE measurements to document an IgE-mediated reaction to paracetamol, which demonstrates the rarity of this condition⁶⁻⁹. Of these six cases, three are described by one author, with the other three cases reported by three different authors. We highlight that the last of these abovementioned six cases was a Portuguese one⁹.

These six cases all concern female patients aged 19-32 years old, with mean age of 24.5 years, and clinical presentation of immediate-onset urticaria and/or anaphylaxis on administration of paracetamol. In our case, and as described in prior cases, the patient was a young female, with the clinical manifestations similar to those described in the literature (anaphylaxis and generalised urticaria)⁶⁻¹⁰.

In five of the six patients described in the literature, skin tests were positive and, in three patients, specific IgE to paracetamol was detected by radio-immunoassay using a commercially available paracetamol solution conjugated with human serum albumin⁸. In the only patient with negative skin tests, the IgE-mediated mechanism was documented by the detection of serum-specific IgE.

Our patient was negative for specific IgE to paracetamol using ImmunoCap[®] (Phadia). A greater number of patients will be necessary to improve the sensitivity and specificity of this method.

método ImmunoCap® (Phadia). Eventualmente será necessário um maior número de doentes para melhorar a sensibilidade e a especificidade desta metodologia.

A realização do Basotest® nesta doente demonstrou um padrão de activação basofílica muito semelhante ao das reacções de hipersensibilidade IgE-mediadas a aeroalergénios ou venenos. Assim, este padrão de activação dos basófilos veio adicionalmente confirmar a existência de desgranulação basofílica especificamente induzida pelo paracetamol, o que, no contexto desta doente, também sugere um mecanismo IgE-mediado. A negatividade do teste em quatro controlos saudáveis mostra que a concentração de paracetamol que utilizámos é válida, também de acordo com o referido na literatura¹¹.

Poder-se-ia questionar o facto de esta doente não ter realizado prova de provocação oral com o paracetamol. Na prática clínica, o objectivo desta prova seria a confirmação do diagnóstico. No entanto, o facto de as reacções observadas terem ocorrido, de forma repetida e reproduzível, em 10 a 20 minutos após a ingestão de paracetamol, sem a toma associada de quaisquer outros fármacos ou alergénios, bem como o facto de se ter documentado positividade nos testes cutâneos em picada, levou-nos a considerar que a relação benefício/risco não justificava a realização de prova de provocação com paracetamol.

Também quanto aos AINE, considerámos não ser necessário efectuar qualquer prova de provocação a estes fármacos, dada a tolerância da doente ao AAS, ibuprofeno e nimesulide, já constatada no ambulatório, antes e após os episódios descritos com o paracetamol.

Perante uma reacção selectiva ao paracetamol, IgE-mediada, é apenas necessário preconizar a evicção deste fármaco e ter os devidos cuidados relativamente a associações de fármacos contendo paracetamol. Esta reacção alérgica ao paracetamol não está associada à hipersensibilidade aos AINE pelo que esta doente não tem qualquer risco aumentado de vir a desenvolver reacções de hipersensibilidade a AINE, os quais, pela sua acção antipirética e analgésica, são uma alternativa válida ao paracetamol.

Using the Basotest® in our patient demonstrated a very similar basophil activation pattern to that seen in IgE-mediated hypersensitivity reactions to aeroallergens or hymenoptera venoms. Accordingly, this basophil activation pattern also confirmed the basophil degranulation specifically induced by paracetamol, which in this patient also suggested an IgE-mediated mechanism. The negative results in four healthy controls showed that the concentration of paracetamol used was valid, in line with what is reported in the literature¹¹.

That our patient did not undergo an oral challenge test to paracetamol could be questioned. In clinical practice, the aim of this test is to confirm diagnosis. That the reactions in this case occurred in a repeated and reproducible way within 10 to 20 minutes of paracetamol ingestion, with no associated drug or allergen ingestion, plus the positive skin prick tests, led us to consider that the benefit/risk ratio did not justify performing oral challenge tests to paracetamol.

We did not feel it necessary to perform challenge tests to NSAIDs since the patient tolerated ASA, ibuprofen and nimesulide prior to and after the episodes described with paracetamol.

In light of a selective IgE-mediated reaction to paracetamol, it is only necessary to recommend avoidance of this drug and caution with association of drugs containing paracetamol. This allergic reaction to paracetamol is not associated to hypersensitivity to NSAIDs and the patient has no increased risk of developing hypersensitivity reactions to NSAIDs. These are effective antipyretic and analgesic drugs, making them a valid alternative to paracetamol.

CONCLUSION

We present a clinical case with three immediate-onset hypersensitivity reactions to oral paracetamol, reproducible with repeated exposure, and with tolerance to various

CONCLUSÃO

Apresenta-se um caso clínico com três reacções de hipersensibilidade imediatas ao paracetamol por via oral, reprodutíveis com a repetição da exposição, e com tolerância a vários anti-inflamatórios não esteróides. A presença de testes cutâneos positivos permitiu postular o mecanismo IgE-mediado. Adicionalmente, foi possível observar *in vitro* uma significativa desgranulação basofílica. Este é, tanto quanto sabemos, o sétimo caso descrito de reacção de hipersensibilidade imediata ao paracetamol com documentação de mecanismo IgE-mediado.

Financiamento: Nenhum

Declaração de conflitos de interesse: Nenhum

NSAIDs. Positive skin tests allowed an IgE-mediated mechanism to be postulated. It was also possible to observe a significant *in vitro* basophil degranulation. As far as we know, this is the seventh case describing an immediate-onset hypersensitivity reaction to paracetamol with documented IgE-mediated mechanism.

Funding: None

Conflict of interest disclosure: None

Contacto / Contact:

Amélia Spínola Santos

e-mail: ameliaspinola@gmail.com

REFERÊNCIAS / REFERENCES

1. Kvedariene V, Bencherioua AM, Messaad D, Godard P, Bousquet J, Demoly P. The accuracy of the diagnosis of suspected paracetamol (acetaminophen) hypersensitivity: results of a single-blinded trial. *Clin Exp Allergy* 2002;32:1366-9.
2. Mendizabal SL, Díez Gómez ML. Paracetamol sensitivity without aspirin intolerance. *Allergy*. 1998;53:457-8.
3. Tsujino Y, Okamoto N, Morita E. Acetaminophen-induced urticaria without aspirin intolerance. *J Dermatol (letter)* 2007;34:224-6.
4. Grant JA, Weiler JM. A report of a rare immediate reaction after ingestion of acetaminophen. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;87:227-9.
5. Szczeklik A, Stevenson D. Aspirin-induced asthma: Advances in pathogenesis, diagnosis and management. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 913-21
6. Martin JA, Lázaro M, Cuevas M, Alvarez-Cuesta E. Hypersensitivity to paracetamol. *Med Clin (Barc)* 1993;100:158.
7. Galindo PA, Borja J, Mur P, Feo F, Gómez E, Garcia R. Anaphylaxis to paracetamol. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1998;26:199-200.
8. Paramo BJ, Gancedo SQ, Cuevas M, Camo IP, Martin JA, Cosmes EL. Paracetamol (acetaminophen) hypersensitivity. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;85(6 Pt 1):508-11.
9. Martins P, Pires G, Gaspar A, Rosado-Pinto J. Hipersensibilidade IgE-mediada ao paracetamol (Poster). *Rev Port Imunologologia*. 2004;12:337.
10. Boussetta K, Ponvert C, Karila C, Bourgeois M, Blic J, Scheinmann P. Hypersensitivity reactions to paracetamol in children: a study of 25 cases. *Allergy* 2005;60:1174-7.
11. Gamboa P, Sanz ML, Caballero MR, Urrutia I, Antépara I, Esparza R, et al. The flow-cytometric determination of basophil activation induced by aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) is useful for *in vitro* diagnosis of the NSAID hypersensitivity syndrome. *Clin Exp Allergy* 2004;34:1448-57.