

“Red man syndrome” versus anafilaxia à vancomicina?

“Red man syndrome” versus vancomycine anaphylaxis?

Rev Port Imunoalergologia 2006; 14 (4): 343-347

Joana Caiado¹, Elisa Pedro², Anabela Lopes Pregal³, Amélia Spínola⁴, Alcinda Melo⁵, Maria Conceição Pereira Santos⁶, Manuel Pereira Barbosa⁷

¹ Interna do Internato Complementar de Imunoalergologia do Serviço de Imunoalergologia do Hospital de Santa Maria

² Chefe de Serviço de Imunoalergologia do Serviço de Imunoalergologia do Hospital de Santa Maria

³ Assistente Hospitalar de Imunoalergologia do Serviço de Imunoalergologia do Hospital de Santa Maria

⁴ Assistente Hospitalar Graduada de Imunoalergologia do Serviço de Imunoalergologia do Hospital de Santa Maria

⁵ Técnica Superior Principal da Unidade de Imunologia Clínica da Faculdade de Medicina de Lisboa / Instituto de Medicina Molecular

⁶ Investigadora Principal da Unidade de Imunologia Clínica da Faculdade de Medicina de Lisboa / Instituto de Medicina Molecular

⁷ Director do Serviço de Imunoalergologia do Hospital de Santa Maria

RESUMO

As reacções de hipersensibilidade à vancomicina envolvem mecanismos alérgicos e não alérgicos. Clinicamente é difícil distinguir as reacções alérgicas IgE-mediadas das reacções não alérgicas, das quais se destaca pela sua frequência o “red man syndrome” (RMS). Esta síndrome caracteriza-se pelo aparecimento de *rash*, prurido generalizado, dor torácica, espasmo muscular ou hipotensão minutos após o início de perfusão com vancomicina. Os autores descrevem o caso clínico de um doente de 15 anos, referenciado à consulta de Imunoalergologia do Hospital de Santa Maria (HSM) devido a reacção sistémica após perfusão endovenosa de vancomicina, efectuada como profilaxia de endocardite bacteriana antes da realização de colonoscopia. Os testes cutâneos em picada e intradérmicos com vancomicina foram negativos. O teste de activação de basófilos (TAB) realizado com vancomicina na concentração de 12,5 mg/mL (17% de activação; índice de estimulação de 4) indicou activação celular. O facto de esta ter sido a primeira exposição do doente ao fármaco e os testes cutâneos serem negativos favorece o diagnóstico de RMS. Contudo, o resultado do TAB indica activação de células mediadoras, que também pode ser observada numa reacção anafiláctica, independentemente do mecanismo subjacente.

Palavras-chave: anafilaxia, *red man syndrome*, teste de activação de basófilos, vancomicina

SUMMARY

Hypersensitivity reactions to vancomycine include allergic and non-allergic mechanisms. The IgE mediated allergic reactions (anaphylaxis) and non IgE mediated can be clinically mistaken. Among these, we focus on red man syndrome (RMS) because of its increased frequency. This syndrome is characterized by itchy rash, thoracic pain, muscle spasm or hypotension, all occurring a few minutes after vancomycine infusion. The authors report a fifteen-year old boy, who was referred to our outpatient allergology unit to investigate a systemic reaction after vancomycine infusion, which was made before colonoscopy (bacterial endocarditis prophylaxis). Skin prick and intradermal tests for vancomycine were negative. Basophil activation test at the concentration 12.5 mg/ml (17% of activation; stimulation index 4), suggests cell activation. The fact that this was the first exposure to vancomycine and the negativity of skin tests indicates RMS as the most probable diagnosis. However, basophil activation test data indicates activation of mediator cells, which can be observed in anaphylactic reactions, independently of the causal mechanism of such reactions.

Key-words: anaphylaxis, basophil activation test, red man syndrome, vancomycine

INTRODUÇÃO

A vancomicina é um glicopéptido com potente actividade anti-estafilocócica, sendo o antibiótico de eleição nas infecções por *Staphylococcus* metililino-resistentes; faz igualmente parte dos protocolos de terapêutica alternativa em doentes com alergia à penicilina, sendo por isso utilizada na profilaxia de endocardite bacteriana. Este fármaco é frequentemente responsável pelo aparecimento de reacções de hipersensibilidade imediata com activação de mastócitos e basófilos, que incluem reacções não IgE mediadas, dose dependentes, associadas a infusões rápidas, descritas como “red man syndrome” (RMS) e anafilaxia alérgica IgE mediada. Apesar destes dois tipos de reacção ocorrerem por mecanismos distintos, a apresentação clínica é semelhante, sendo caracterizada por *flushing*, prurido generalizado, *rash* cutâneo eritematoso que envolve habitualmente a face, pescoço e tronco, dor torácica, espasmos musculares e menos frequentemente hipotensão e/ou angioedema.

O RMS resulta da desgranulação dos mastócitos e basófilos com libertação de histamina induzida directamente pelo fármaco¹. É a reacção mais frequente, com uma incidência que varia entre 3,7% a 47,2% nos doen-

tes infectados e até 90% em voluntários saudáveis². A menor incidência de RMS em doentes infectados pode dever-se à libertação de histamina provocada pela resposta imunitária à infecção; níveis mais altos de histamina induzem um retro-controlo negativo sobre o efeito da vancomicina, com menor desgranulação de mastócitos e basófilos¹. Esta reacção é dependente da dose e pode surgir na primeira administração, habitualmente cerca de 5 a 10 minutos após o início da perfusão. Está associada a infusões rápidas do fármaco e pode muitas vezes ser revertida diminuindo a velocidade de perfusão ou através de pré-medicação com anti-histamínicos³. Nos casos em que, apesar das medidas referidas anteriormente, as manifestações clínicas se mantêm e não haja fármaco alternativo, pode-se ponderar dessensibilização à vancomicina^{2,4,5}. Os anti-histamínicos e corticosteróides estão indicados na prevenção de reacções tardias em doentes dessensibilizados, mas não são eficazes como terapêutica preventiva da reacção anafiláctica aguda².

A anafilaxia alérgica IgE mediada à vancomicina é uma reacção potencialmente fatal, rara, embora a incidência real nunca tenha sido estabelecida⁵. A ocorrência deste tipo de anafilaxia pressupõe uma primeira exposição (fase de sensibilização).

Tendo em conta a semelhança do quadro clínico destas duas reacções, é muitas vezes necessária a realização de testes cutâneos para a sua diferenciação. Dado o risco de eventuais reacções aos testes cutâneos, tem-se procurado desenvolver testes *in vitro* como auxiliares de diagnóstico.

CASO CLÍNICO

Os autores apresentam o caso clínico de um doente com 15 anos, de raça caucasiana, natural e residente em Lisboa, estudante, que recorreu à consulta de Imunoalergologia devido a episódio de *rash* cutâneo pruriginoso generalizado, sensação de opressão torácica, dispneia e hipotensão após perfusão endovenosa (ev) de vancomicina.

Trata-se de um jovem com antecedentes de estenose aórtica congénita, submetido a dilatação valvular aos 2 anos, tendo efectuado profilaxia de endocardite bacteriana com amoxicilina até aos 3 anos de idade. Devido a episódio de “urticária aguda” relacionado com esse fármaco, passou desde então a utilizar eritromicina como alternativa. Desde há dois anos passou a utilizar azitromicina por eritema fixo malar associado à eritromicina.

Refere, desde os 10 anos queixas de dor abdominal recorrente, tipo cólica, generalizada a todos os quadrantes abdominais que, nos últimos meses, foi acompanhada de hematoquézias e perda de peso, o que motivou a realização de colonoscopia. De acordo com o protocolo da profilaxia de endocardite bacteriana em doentes alérgicos aos beta-lactâmicos, efectuou terapêutica com vancomicina ev, que desencadeou eritema e urticária generalizados com prurido intenso, “aperto torácico” e hipotensão cerca de 5 minutos após o início da perfusão ev (dose total: 500mg/100ml, em perfusão de 200 ml/h). Este quadro resolveu em minutos após a suspensão do fármaco e administração de anti-histamínico e corticosteroide por via sistémica. Após estabilização clínica, foi-lhe administrada gentamicina 80 mg intramuscular e realiza-

da a colonoscopia sem intercorrências. As alterações macroscópicas e anatomo-patológicas encontradas foram sugestivas de doença de Crohn.

Para estudo da reacção de hipersensibilidade à vancomicina efectuaram-se testes cutâneos em picada, com diluições de 1:100 (0,5mg/ml), 1:10 (5mg/ml) e não diluída (50mg/ml), que foram todos negativos, e testes cutâneos intradérmicos, que também foram negativos nas concentrações de 0,5 µg/ml (1:100 000) e 5 µg/ml (1:10 000). Estas doses estão de acordo com as concentrações não irritativas preconizada por Empedrad e col⁶.

Paralelamente, para investigação da suspeita diagnóstica de alergia aos beta-lactâmicos, efectuaram-se testes cutâneos em picada e intradérmicos, de acordo com as normas da EAACI, com peniciloil polisina (PPL – AllergopenTM), peniciloato e peniloato (MDM – AllergopenTM), penicilina G, amoxicilina e cefuroxime e doseamentos de IgE específica a penicilina G e V, amoxicilina e ampicilina, que foram todos negativos.

Efectuámos teste de activação de basófilos (TAB) com vancomicina nas concentrações de 12,5 mg/ml, 3,12 mg/ml e 1,25 mg/ml, tendo-se registado valores de activação de 17%, 13% e 6%, bem como índices de estimulação de 4; 3,5 e 2,2 respectivamente (Fig. 1). O TAB com vancomicina na concentração de 0,625 mg/ml foi negativo. Estes resultados sugerem activação celular, na medida em que a positividade do TAB tem sido definida para vários grupos de fármacos, embora não para a vancomicina, como valores de activação $\geq 5\%$ e índices de estimulação ≥ 2 .

Adicionalmente, foram efectuados TAB com vancomicina em população controlo: 1 doente sob tratamento com vancomicina sem qualquer reacção e 1 voluntário saudável; todos foram negativos em todas as concentrações que também utilizámos no nosso doente.

Não foi efectuada prova de provocação com vancomicina devido ao risco de reacção sistémica grave, sendo proposta a realização da mesma com amoxicilina, que a mãe do doente recusou, pelo que tem mantido profilaxia com azitromicina.

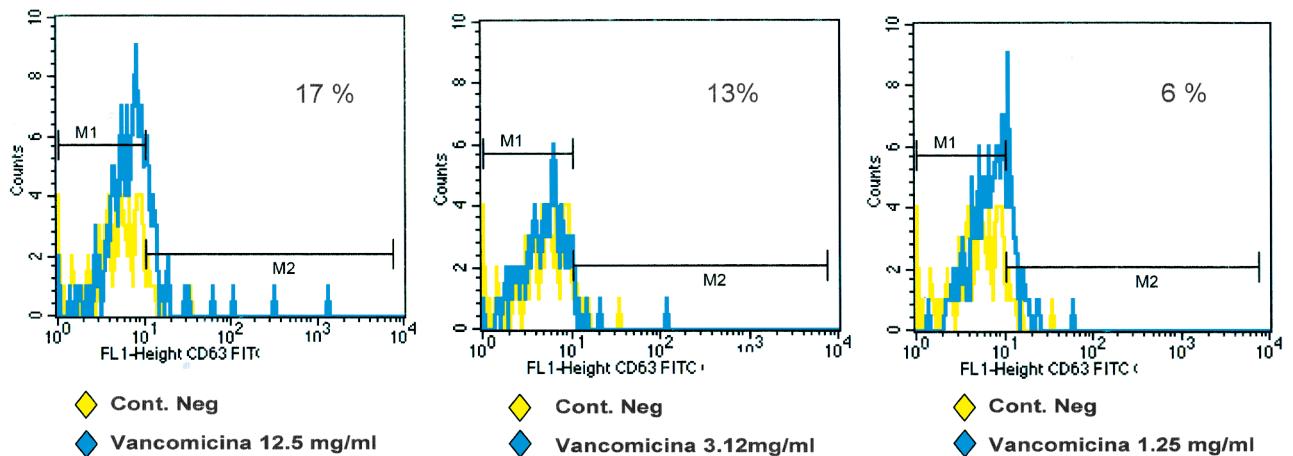


Figura 1. Teste de activação de basófilos com vancomicina nas concentrações de 12,5 mg/ml, 3,12 mg/ml e 1,25 mg/ml. “Overlay” com controlo negativo.

DISCUSSÃO

A reacção de hipersensibilidade mais frequentemente relacionada com a vancomicina é o RMS, que está associado à perfusão rápida do fármaco. A anafilaxia alérgica IgE mediada tem sido mais raramente descrita. Contudo, estas reacções são clinicamente muito semelhantes, sendo muitas vezes necessário recorrer a testes cutâneos para a sua diferenciação.

No caso descrito, a apresentação clínica não permite distinguir entre os diferentes tipos de hipersensibilidade; contudo, é favorável ao RMS o facto de ter sido a primeira exposição do doente ao fármaco, assim como a velocidade de perfusão utilizada (1000 mg/hora) que, apesar de ser a velocidade de perfusão recomendada, é a que está descrita como frequentemente associada ao RMS⁷. Em casos de RMS em que é essencial a administração de vancomicina, esta reacção adversa pode ser evitada diminuindo a velocidade de perfusão (<10mg/min) e/ou administrando previamente um anti-histamínico³.

Os testes cutâneos com vancomicina nas diluições recomendadas⁶ foram negativos, sugerindo portanto tratar-se de uma reacção não IgE-mediada.

Embora não efectuado no nosso doente, níveis de triptase sérica elevados durante o episódio poderiam indicar reacção anafiláctica, enquanto níveis normais seriam mais a favor de RMS, uma vez que alguns autores defendem que níveis elevados de triptase sérica dependem duma activação imunológica de basófilos e não química, como acontece no caso do RMS⁸.

O TAB para o fármaco suspeito foi sugestivo de activação celular, embora não indicando necessariamente uma reacção IgE mediada. O TAB é um teste *in vitro* utilizado na investigação de hipersensibilidade medicamentosa^{9,10}, podendo ter utilidade na clínica, evitando provas de provocação em doentes com risco de reacção sistémica grave durante a realização das mesmas. A activação de basófilos é quantificada por citometria de fluxo após dupla marcação das células com Ac anti-IgE/CD63 (marcador de activação). Na última década, este teste tem sido utilizado para aeroalérgenos¹¹, alimentos¹², veneno de himenópteros¹³ e alguns medicamentos, em particular beta-lactâmicos¹⁴, sendo claramente necessária a standardização e validação para outros fármacos, como por exemplo outros antibióticos e anti-inflamatórios. A standardização de testes *in vitro*, nomeadamente do TAB, para vários fármacos, poderá vir a dar um contributo relevante no diagnóstico destas patologias.

O resultado do TAB neste doente levanta várias questões: Terá sido uma reacção alérgica IgE-mediada, apesar de ter ocorrido na primeira exposição ao fármaco, como está descrito para alguns beta-lactâmicos? Terá ocorrido uma sensibilização com a primeira perfusão de vancomicina, estando agora o doente em risco de desenvolver anafilaxia num segundo contacto, como há referência na literatura¹⁵? Será esta activação de basófilos não mediada por IgE? Dada a falta de standardização do TAB para este fármaco, será um falso positivo (apesar de em dois controlos saudáveis o resultado ter sido negativo)?

Neste contexto, e tendo em conta que a investigação efectuada para hipersensibilidade aos beta-lactâmicos foi negativa, propôs-se realizar uma prova de provocação com amoxicilina que, contudo, foi recusada pela mãe do doente. A constatação de eventual tolerância a este fármaco dispensaria a utilização da vancomicina e/ou de outros antibióticos de largo espectro, diminuindo assim a probabilidade do aparecimento de resistências microbianas.

Embora sem indicação no nosso doente, a dessensibilização à vancomicina é uma outra possibilidade, sendo muitas vezes o único meio eficaz em casos de anafilaxia IgE-mediada. Procedimentos de “dessensibilização” têm sido utilizados com sucesso, em casos de RMS em que a diminuição de velocidade de infusão, por si só, não foi suficiente para evitar o aparecimento do RMS^{4,7}.

O caso clínico apresentado reflecte algumas das dificuldades muitas vezes encontradas no diagnóstico de alergia medicamentosa. Também ilustra a necessidade de contrariar, baseado em provas objectivas, o frequente “rótulo diagnóstico” de alergia à penicilina e derivados. Sublinha-se que, em casos como este, a negatividade dos testes cutâneos aos beta-lactâmicos deve constituir indicação para realização de provas de provocação que, muitas vezes, podem até ser destinadas apenas a excluir uma presunção diagnóstica, garantindo assim a segurança e a confiança na administração do beta-lactâmico.

REFERÊNCIAS

1. Sivagnanam S, Deleu D. Red man Syndrome. *Crit Care* 2003;7:119-20.
2. Wazny LD, Daghigh B. Desensitization protocols for vancomycin hypersensitivity. *Ann Pharmacother* 2001;35(11):1458-64.
3. Renz CL, Thurn JD, Finn HA, Lynch JP, Moss J. Antihistamine prophylaxis permits rapid vancomycin infusion. *Crit Care Med* 1999;27(9):1732-7.
4. Anne S, Middleton E Jr, Reissman RE. Vancomycin anaphylaxis and successful desensitization. *Ann Allergy* 1994;73(5):375-7.
5. Chopra N, Oppenheimer J, Derimanov GS, Fine PL. Vancomycin anaphylaxis and successful desensitization in a patient with end stage renal disease on hemodialysis by maintaining steady antibiotic levels. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;84(6):633-5.
6. Empedrad R, Darter AL, Earl HS, Gruchalla RS. Nonirritating intradermal skin test concentrations for commonly prescribed antibiotics. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112:629-30.
7. Vervloet D, Pradal M, Castelain M. (eds) *Drug Allergy*. 3th ed. Sweden: Pharmacia & Upjohn; 1999:100-2.
8. Renz CL, Laroche D, Thurn JD et al. Tryptase levels are not increased during vancomycin-induced anaphylactoid reactions. *Anesthesiology* 1998;89(3):620-5.
9. Sanz ML, García MC, Caballero MR, Diéguez I, Gamboa PM. Basophil activation test in the diagnosis of allergy to medicines. *An Sis Sanit Navar* 2003; 26 (Supl. 2): 39-47.
10. Boumiza R, Debard AL, Monneret G. The basophil activation test by flow cytometry: recent developments in clinical studies, standardization and emerging perspectives. *Clin Mol Allergy* 2005, 3:9 (<http://www.clinicalmolecularallergy.com/content/3/1/9>)
11. Paris-Kohler A, Demoly P, Persi L, Lebel B, Bousquet J, Arnoux B. In vitro diagnosis of cypress pollen allergy by using cytofluorimetric analysis of basophils (Basotest). *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105:339-45.
12. Moneret-Vautrin DA, Sainte Laudy J, Kanny J, Fremont S. Human basophil activation measured by CD 63 expression and LTC4 release in IgE-mediated food allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 82: 33-40.
13. Stevens S, Drouet M, Lauret MG, Loiry M, Sabbah A: Basophil activation test using flow cytometry in Hymenoptera venom allergy. *Allerg Immunol (Paris)* 1999; 31: 11-4.
14. Torres MJ, Padiá A, Mayorga C. The diagnostic interpretation of basophil activation test in immediate allergic reactions to betalactams. *Clin Exp Allergy* 2004; 34:1768-75.
15. Hassaballa H, Mallick N, Orłowski J. Vancomycin anaphylaxis in a patient with vancomycin-induced red man syndrome. *Am J Ther*. 2000;7(5):319-20.