

Uma visão atualizada da anafilaxia idiopática: a ausência de evidência não é a evidência de ausência

An updated view of idiopathic anaphylaxis: absence of evidence is not evidence of absence

Mario Geller¹

RESUMO

A anafilaxia idiopática não apresenta etiologia conhecida. A sua prevalência é estimada entre 10-35% de todas as modalidades de anafilaxia. A sintomatologia apresentada é a mesma de qualquer outra anafilaxia: urticária, angioedema, ruborização, prurido, hipotensão arterial, taquicardia, manifestações gastrointestinais (disfagia, náusea, vômitos, cólicas abdominais, diarreia), asma, edema laríngeo, tontura e síncope. A mortalidade é rara. Não há transmissão genética, mas 40% dos pacientes são atópicos. É mais frequente nos adultos do que nas crianças, e principalmente em mulheres. É um diagnóstico de exclusão. Ocorre ativação mastocitária com desgranulação citoplasmática dos mediadores de anafilaxia (triptase, histamina, entre outros). É uma anafilaxia com boa resposta aos corticoides, e, portanto, caso não haja resposta adequada a doses eficazes de prednisona/prednisolona, o seu diagnóstico deve ser revisto. O diagnóstico diferencial da anafilaxia idiopática inclui: a mastocitose sistêmica indolente, síndromes de ativação mastocitária monoclonais, alergia à galactose-alfa-1,3 galactose, anafilaxia induzida por exercícios (com e sem dependência alimentar e medicamentosa), angioedema hereditário (congenito e adquirido), feocromocitoma, síndrome carcinoide, anafilaxia oral acarina, alergia ao *Anisakis simplex*, disfunção das cordas vocais, síndrome escombroide, alergia ao sêmen, alergia ao látex, manifestações psicossomáticas (síndrome do pânico, globus hystericus e a síndrome de Münchhausen), bem como as tradicionais e mais frequentes modalidades de anafilaxia (alergia a alimentos, medicamentos e insetos). O tratamento na crise aguda da anafilaxia idiopática é o mesmo do que nas demais anafilaxias, incluindo a administração intramuscular imediata de epinefrina. Deve haver uma generosa e prolongada prescrição de corticoterapia oral, e também a instituição de medicação preventiva (anti-histamínicos anti-H1 e anti-H2, cetotifeno, albuterol oral, montelucaste, cromoglicato de sódio, e por último o omalizumabe). Os pacientes devem portar epinefrina autoinjetora e ser instruídos sobre como agir em caso de um episódio anafilático. Eles respondem bem à administração de epinefrina. A corticoterapia oral, por 4-6 semanas, pode induzir uma remissão completa.

Descritores: Anafilaxia, anafilaxia idiopática, mastocitose sistêmica, doenças de ativação mastocitária, galactose-alfa-1,3-galactose, angioedema hereditário, omalizumabe.

ABSTRACT

Idiopathic anaphylaxis is a condition of unknown etiology. Its prevalence ranges from 10 to 35% of all cases of anaphylaxis. Clinical symptoms and signs are those of classic anaphylaxis, including urticaria, angioedema, flushing, itching, hypotension, tachycardia, gastrointestinal manifestations (dysphagia, nausea, vomiting, abdominal cramps, and diarrhea), asthma, laryngeal edema, dizziness, and syncope. Mortality is rare. There is no genetic transmission, but about 40% of patients are atopic. It is more common in adults than in children, affecting mainly women. It is considered a diagnosis of exclusion of other known forms of anaphylaxis. Mast cell activation occurs with cytoplasmic degranulation of mediators of anaphylaxis (tryptase and histamine, among others). Because idiopathic anaphylaxis is a steroid-responsive condition, if it is not controlled with adequate doses of prednisone/prednisolone, the diagnosis should be challenged. The differential diagnosis of idiopathic anaphylaxis includes indolent systemic mastocytosis, clonal mast cell activation syndromes, galactose-alpha-1,3- galactose allergy, exercise-induced anaphylaxis (both food- and drug-dependent and -independent), hereditary angioedema (congenital and acquired), pheochromocytoma, carcinoid syndrome, oral mite anaphylaxis, *Anisakis simplex* allergy, vocal cord dysfunction, scombroid poisoning, semen allergy, latex allergy, psychosomatic conditions (panic attacks, globus hystericus, and Münchhausen syndrome), and the classic forms of anaphylaxis (food, drug, and insect allergies). Treatment of acute idiopathic anaphylaxis is the same as in the other forms of anaphylaxis, including intramuscular epinephrine, but with prolonged oral corticosteroid therapy. It might also include other oral preventive medications (H1 and H2 antihistamines, ketotifen, oral albuterol, montelukast, sodium cromoglycate, and recently omalizumab). Patients should have an epinephrine auto-injector and be instructed on self-management of anaphylaxis. Good response to epinephrine is observed, and oral corticosteroid therapy for 4-6 weeks can induce complete remission.

Keywords: Anaphylaxis, idiopathic anaphylaxis, systemic mastocytosis, mast cell activation disorders, galactose-alpha-1,3-galactose, hereditary angioedema, omalizumab.

1. Clínica Geller de Alergia e Imunologia - Rio de Janeiro, RJ, Brasil. Professor Visitante no Departamento de Alergia e Imunologia da Northwestern University, Chicago, EUA.

Submetido em: 04/12/2019, aceito em: 19/12/2019.

Arq Asma Alerg Imunol. 2019;3(4):401-5.

Introdução

Não é conhecida a patogênese da anafilaxia idiopática, sendo ela, portanto, diagnosticada por exclusão daquelas com etiologia estabelecida. Ocorre, como nas demais anafilaxias, a ativação mastocitária, com desgranulação e liberação de seus vários mediadores imuno-inflamatórios¹⁻⁶.

As biópsias cutâneas destes pacientes mostram um aumento no número de mastócitos, porém, inferior ao observado na mastocitose sistêmica indolente⁷. Na anafilaxia idiopática foi documentado que após um episódio agudo havia aumento de células T ativadas CD3+HLA DR+, e que também havia mais células B ativadas CD19+CD23+ nos pacientes em remissão⁸.

A corticoterapia prolongada por 4-6 semanas pode reduzir o número e a gravidade dos episódios anafiláticos e induzir uma remissão definitiva. Felizmente, a mortalidade na anafilaxia idiopática é rara⁹.

A epinefrina autoinjetera deverá ser sempre prescrita. Com o tratamento preventivo medicamentoso, o prognóstico em longo prazo é favorável.

Atualização objetiva da anafilaxia idiopática

A anafilaxia idiopática foi primeiramente descrita em 1978, por Roy Patterson, no Departamento de Alergia e Imunologia da Universidade Northwestern, em Chicago, EUA¹⁰. O diagnóstico é por exclusão das demais modalidades anafiláticas. Nos episódios agudos, todos os pacientes apresentam urticária, angioedema, ou ambos¹¹. Apesar da etiologia da anafilaxia idiopática ser desconhecida, o seu prognóstico costuma ser bom. A classificação dos diferentes tipos de anafilaxia idiopática está listada na Tabela 1¹².

A triptase sérica está elevada na fase aguda da anafilaxia idiopática, retornando ao normal após a resolução do quadro anafilático. Na mastocitose sistêmica, a triptase sérica permanece sempre elevada. Não foi documentada autoimunidade e nem gatilhos alergênicos nos pacientes com anafilaxia idiopática. Na fase aguda da anafilaxia foi evidenciada a elevação das células T CD3+HLA DR+ em comparação com pacientes em remissão. No período remissivo documentou-se a elevação basal de células B ativadas (CD19+CD23+). O significado destas alterações imunológicas permanece obscuro^{8,13}.

É fundamental um diagnóstico preciso, e um projeto operacional de ação emergencial para os pacientes com anafilaxia idiopática¹⁴⁻¹⁵. As manifestações clí-

nicas são as mesmas que as das outras anafilaxias, sendo que a urticária e o angioedema (Figuras 1 e 2) são os mais comuns. Como em qualquer anafilaxia, o risco maior é o da obstrução respiratória alta (edema laríngeo) e o colapso cardio-circulatório. A administração de epinefrina intramuscular na face anterolateral da coxa é imprescindível, e, caso necessário, pode ser repetida cerca de 5 minutos após. Todo paciente com anafilaxia idiopática deve sempre portar epinefrina autoinjetable, pois o quadro agudo é rápido, grave e potencialmente fatal, podendo aparecer subitamente em qualquer momento ou local¹⁶.

O diagnóstico diferencial da anafilaxia idiopática inclui: a mastocitose sistêmica indolente, as síndromes de ativação mastocitária monoclonal, alergia à galactose-alfa-1,3 galactose (oligossacarídeo presente na carne vermelha de vaca, porco e carneiro),

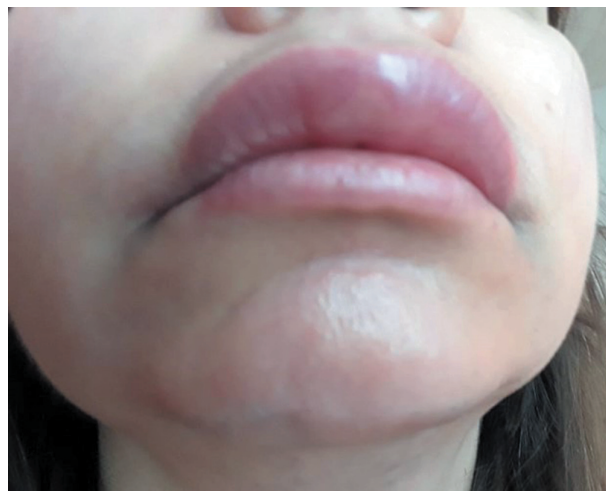


Figura 1
Angioedema labial em adulto com anafilaxia idiopática

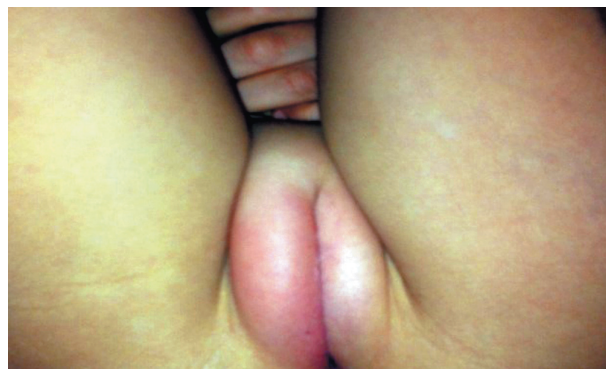


Figura 2
Angioedema vulvar em criança com anafilaxia idiopática

anafilaxia-induzida por exercícios (com e sem dependência alimentar e medicamentosa), angioedema hereditário (congenito e adquirido), feocromocitoma, síndrome carcinoide, anafilaxia oral acarina, alergia ao *Anisakis simplex*, disfunção das cordas vocais, escombroide, alergia ao sêmen, alergia ao látex, diferentes manifestações psicossomáticas (síndrome

do pânico, *globus hystericus*, e a síndrome autoinduzida de Münchausen), bem como as tradicionais e mais frequentes modalidades de anafilaxia (alergia a alimentos, medicamentos e insetos *Himenoptera*). O tratamento da crise na anafilaxia idiopática é semelhante ao das outras anafilaxias, e responde bem à epinefrina intramuscular. Em longo prazo, o tratamen-

Tabela 1

Classificação da anafilaxia idiopática

Abreviação internacional	Doença	Descrição	Frequência
IA-G-I	Anafilaxia idiopática generalizada - infrequente	Urticária e/ou angioedema com broncoespasmo, hipotensão, síncope, ou sintomas gastrointestinais, com ou sem comprometimento das vias aéreas superiores, e com episódios infrequentes	< 6 episódios/ano < 1 episódio/2 meses
IA-G-F	Anafilaxia idiopática generalizada - frequente	Semelhante à acima, porém frequente	> 6 episódios/ano > 1 episódio/2 meses
IA-A-I	Anafilaxia idiopática angioedema - infrequente	Urticária e/ou angioedema com comprometimento das vias aéreas superiores (edema laríngeo), edema faríngeo grave, ou edema de língua significativo, sem as outras manifestações sistêmicas, e com episódios infrequentes	< 6 episódios/ano < 1 episódio/2 meses
IA-A-F	Anafilaxia idiopática angioedema - frequente	Semelhante à acima, porém frequente	> 6 episódios/ano > 1 episódio/2 meses
Corticoid-dependent IA	Anafilaxia idiopática corticoide-dependente	Corticoide-dependência a doses menores que 30 mg/dia de prednisona	–
Malignant IA	Anafilaxia idiopática maligna	Corticoide-dependência a doses maiores que 30 mg/dia de prednisona	–
IA-Q	Anafilaxia idiopática - questionável	Diagnóstico presumível, porém sem documentação objetiva, e sem resposta terapêutica a doses adequadas de corticoide, tornando, portanto, incerto este diagnóstico	–
IA-V	Anafilaxia idiopática - variante	Os sintomas e os achados clínicos são variantes dos encontrados nas modalidades clássicas	–
USIA	Somatização indiferenciada	Os sintomas mimetizam a anafilaxia idiopática, porém, sem documentação objetiva e sem resposta à corticoterapia	–

to oral preventivo é eficaz: prednisona/prednisolona 40-60 mg/dia por cerca de 2 semanas, com progressiva redução por pelo menos mais 2 semanas até a sua suspensão, anti-histamínicos anti-H1 e anti-H2, cetotifeno, albuterol, anti-leucotrienos, cromoglicato de sódio, e omalizumabe¹⁷⁻¹⁸.

O principal diagnóstico diferencial da anafilaxia idiopática é a mastocitose sistêmica e as síndromes de ativação mastocitária monoclonais. A dosagem da triptase sérica basal ajuda, pois é normal na anafilaxia idiopática, podendo ser elevada nas síndromes de ativação mastocitária monoclonais, e aumentada na mastocitose sistêmica indolente (valores acima de 20 ng/mL). Podem também auxiliar neste diagnóstico diferencial: a determinação da mutação de KIT D816V (sangue e medula óssea), e a própria biópsia/aspiração da medula óssea. Documentou-se que 14% dos pacientes que inicialmente tinham o diagnóstico de anafilaxia idiopática, após estes exames, foram re-diagnosticados como realmente apresentando a doença de ativação mastocitária monoclonal¹⁹.

Com a identificação da alergia IgE-mediada à galactose-alfa-1,3-galactose (alfa-gal), responsável pela anafilaxia tardia após a ingestão de carne vermelha de mamíferos não-primatas, diminuiu nos EUA o número de casos inicialmente rotulados como anafilaxia idiopática. Isto ocorreu apenas no sudeste americano, onde habita o carrapato estrela. Documentou-se que 9% de pacientes americanos diagnosticados como anafilaxia idiopática tinham, na verdade, IgE anti-alfa-gal²⁰. Em um centro terciário americano de Alergia-Imunologia, o percentual de anafilaxia idiopática caiu de 59% para 35% após a rotineira pesquisa de IgE anti-alfa-gal²¹. No Brasil faltam dados sobre esta nova alergia.

Nós relatamos os primeiros casos brasileiros de anafilaxia idiopática, adulto²² e criança²³. Mais casos devem ser documentados adequadamente em nosso meio.

Conclusões

A anafilaxia idiopática ocorre em mais de 10% de todos os casos documentados de anafilaxia, podendo chegar a 35% em algumas estatísticas. É mais comum em mulheres adultas. Ocorre ativação mastocitária liberando os seus mediadores imunoinflamatórios citoplasmáticos. Há aumento basal da ativação de linfócitos B no sangue periférico. Na crise

anafilática foi documentado o aumento da ativação de linfócitos T, quando comparada a pacientes em remissão. Não se verificou a existência de autoanticorpos anti-IgE. O diagnóstico é por exclusão das outras anafilaxias de etiologia conhecida. Responde bem à corticoterapia. É fundamental a prescrição de epinefrina autoinjetera. Quando não ocorre resposta aos corticoides orais, administrados por algumas semanas, torna-se necessário rever o diagnóstico de anafilaxia idiopática. O prognóstico é bom e pode ocorrer remissão definitiva. A triptase sérica eleva-se na fase aguda da anafilaxia e retorna a valores normais uma vez a crise resolvida. Na mastocitose sistêmica, ao contrário, há persistente elevação da triptase sérica. Os pacientes necessitam instruções claras pertinentes à sua conduta emergencial nos episódios anafiláticos.

Referências

- Lieberman P, Nicklas RA, Oppenheimer J, Kemp SF, Lang DM. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 Update. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126:477-80.
- Juji F, Suko M. Effectiveness of disodium cromoglycate in food-dependent exercise-induced anaphylaxis: a case report. *Ann Allergy.* 1994;72:452-4.
- Greenberger P, Miller M. Urinary histamine during episodes of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 1994;93:302.
- Myers G, Donlon M, Kaliner M. Measurement of urinary histamine: development of methodology and normal values. *J Allergy Clin Immunol.* 1981;67:305-11.
- Shanmugam G, Schwartz LB, Khan DA. Prolonged elevation of serum tryptase in idiopathic anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117:950-1.
- Tanus T, Mines D, Atkins PC, Levinson AI. Serum tryptase in idiopathic anaphylaxis: a case report and review of the literature. *Ann Emerg Med.* 1994;24:104-7.
- Garriga MM, Friedman MM, Metcalfe DD. A survey of the number and distribution of mast cells in the skin of patients with mast cell disorders. *J Allergy Clin Immunol.* 1988;82:425-32.
- Grammer LC, Shaughnessy MA, Harris KE, Goolsby CL. Lymphocyte subsets and activation markers in patients with acute episodes of idiopathic anaphylaxis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2000;85:368-71.
- Wong S, Yarnold PR, Yango C, et al. Outcome of prophylactic therapy for idiopathic anaphylaxis. *Ann Intern Med.* 1991;114:133-6.
- Bacal E, Patterson R, Zeiss CR. Evaluation of severe (anaphylactic) reactions. *Clin Allergy.* 1978;8:295-304.
- Ditto AM, Harris KE, Krasnick J, Miller MA, Patterson R. Idiopathic anaphylaxis: a series of 335 cases. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1996;77:285-91.
- Blatman KH, Ditto AM. Idiopathic anaphylaxis. *Allergy Asthma Proc.* 2012;33:S84-7.
- Greenberger PA, Lieberman P. Idiopathic anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;2:243-50.
- Chan S, John RM. Idiopathic anaphylaxis: What you do not know may hurt you. *J Am Assoc Nurse Pract.* 2020 Jan;32(1):81-8. doi: 10.1097/JXX.0000000000000221.

15. Guo C, Greenberger PA. Idiopathic anaphylaxis. *Allergy Asthma Proc.* 2019;40(6):457-61.
16. Bilò MB, Martini M, Tontini C, Mohamed OE, Krishna MT. Idiopathic anaphylaxis. *Clin Exp Allergy.* 2019;49(7):942-52.
17. Carter MC, Akin C, Castells MC, Scott EP, Lieberman P. Idiopathic anaphylaxis yardstick: Practical recommendations for clinical practice. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020 Jan;124(1):16-27.
18. Sanchez Valenzuela MC, Garcia-Saucedo JC, Motoa G, Carrilo-Martin I, Gonzalez-Estrada A. Treatment of idiopathic anaphylaxis with omalizumab. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019;123:612-3.
19. Carter MC, Desai A, Komarow HD, Bay Y, Clayton ST, Clark AS, et al. A distinct biomolecular profile identifies monoclonal mast cell disorders in patients with idiopathic anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141:180-8.
20. Carter MC, Ruiz-Esteves KN, Workman L, Lieberman P, Platts-Mills TAE, Metcalfe DD. Identification of alpha-gal sensitivity in patients with a diagnosis of idiopathic anaphylaxis. *Allergy.* 2018;73:1131-4.
21. Pattanaik D, Lieberman P, Lieberman J, Pongdee T, Keene AT. The changing face of anaphylaxis in adults and adolescents. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018;121:594-7.
22. Geller M, Geller P. Malignant idiopathic anaphylaxis does exist in Brazil. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002;88:645.
23. Geller M. Anafilaxia idiopática em criança. *Rev Bras Alerg Imunopatol.* 2004;27:76-9.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Correspondência:
Mario Geller
E-mail: drmariogeller@gmail.com