



Vasculite urticariforme e exantema: uma reação de hipersensibilidade tardia mista a dimenidrinato – relato de caso

Urticarial vasculitis and rash: a mixed delayed hypersensitivity reaction to dimenhydrinate – case report

Larissa Prando Cau¹, Danilo Gois Gonçalves¹, Rosana Camara Agondi¹, Pedro Giavina-Bianchi¹

RESUMO

Dimenidrinato é um anti-histamínico H1 do grupo das etanolaminas, com importantes propriedades anticolinérgicas, antiserotoninérgicas e sedativas. Relatamos um caso de uma mulher que após 14 dias de ter usado dimenidrinato, iniciou quadro de exantema e vasculite urticariforme, além de sintomas constitucionais. Avaliação laboratorial sem alterações. Biópsia de pele evidenciou dermatite de interface do tipo vacuolar e púrpura com leucocitoclasia e derrame pigmentar. Imunofluorescência positiva para IgG, com presença de fluorescência dos núcleos dos queratinócitos da epiderme. Tratada com corticoide oral por 2 meses até remissão completa do quadro, e posterior realização de teste intradérmico, que foi positivo na leitura de 48h. A reação de hipersensibilidade tardia observada foi relacionada a mecanismo misto de Gell e Coombs (III e IV), com positividade no teste cutâneo intradérmico de leitura tardia em 48h (reação tipo IV) e biópsia compatível com vasculite cutânea (reação tipo III); lesões exantemáticas (reação tipo IV) e urticária vasculítica (reação tipo III). O teste cutâneo com dimenidrinato positivo reforça o diagnóstico de reação de hipersensibilidade.

Descritores: Vasculite, reação de hipersensibilidade tardia, dimenidrinato.

ABSTRACT

Dimenhydrinate is an H1 antihistamine from the ethanolamine group, with important anticholinergic, antiserotonergic and sedative properties. We report the case of a woman who, after 14 days of using dimenhydrinate, developed rash and urticarial vasculitis, in addition to constitutional symptoms. Laboratory tests were normal. Skin biopsy revealed interface purpuric dermatitis with leukocytoclasia and pigment effusion. Immunofluorescence was positive for IgG, showing nuclear fluorescence of epidermal keratinocytes. She was treated with oral corticosteroid for 2 months until complete remission of symptoms. Subsequent intradermal test resulted positive on the 48-h reading. The delayed hypersensitivity reaction was related to a mixed Gell and Coombs mechanism (III and IV), with positive results in the intradermal cutaneous test on the 48-h reading (type IV reaction) and a biopsy compatible with cutaneous vasculitis (type III reaction), exanthematous lesions (type IV reaction,) and urticarial vasculitis (type III reaction). The positive skin test for dimenhydrinate reinforces the diagnosis of hypersensitivity reaction.

Keywords: Vasculitis, delayed hypersensitivity reaction, dimenhydrinate.

Introdução

Dimenidrinato é um anti-histamínico H1 do grupo das etanolaminas, com importantes propriedades anticolinérgicas, antiserotoninérgicas e sedativas. É usado em vários distúrbios, como vertigem, doença

de movimento, náuseas e vômitos^{1,2}. As reações de hipersensibilidade a medicamentos (RHM) podem ser divididas em alérgicas, quando são mediadas por mecanismos imunológicos, e não alérgicas, quando

1. Serviço de Imunologia Clínica e Alergia do HC-FMUSP, São Paulo, SP.

Submetido em: 11/04/2018, aceito em: 16/04/2018.

Arq Asma Alerg Imunol. 2018;2(2):270-4.

não apresentam um mecanismo imunológico envolvido. Na RHM alérgica, os mecanismos imunológicos envolvem a participação de anticorpos (tipos I, II, ou III) e de célula T³.

A classificação da RHM, conforme o mecanismo imunológico envolvido, é desafiadora, pois a apresentação clínica pode, com frequência, mostrar sobreposição de lesões cutâneas e, por outro lado, um medicamento pode desencadear uma reação de hipersensibilidade envolvendo mais de um mecanismo imunológico concomitante. A padronização da classificação das RHM facilita a comparação de estudos e ajuda a aprimorar e validar técnicas de diagnóstico. Clinicamente, as RHM imediatas (tipo I de Gell e Coombs) se caracterizam por urticária, angioedema, broncoespasmo, sintomas gastrointestinais e anafilaxia. Geralmente, elas ocorrem dentro de 1 a 6 h após a última administração da droga, envolvendo desgranulação de mastócitos e basófilos, mediada pela IgE ou não. Outras RHM não imediatas podem ser exemplificadas por outros mecanismos descritos por Gell e Coombs: nefrites e citopenias (tipo II – citotóxica); vasculites e doença do soro (tipo III – por deposição de imunocomplexos); dermatite de contato alérgica (tipo IVa – Th1 e inflamação monocítica); DRESS (*Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*) e exantemas (tipo IVb – Th2 e eosinófilos); necrólise epidérmica tóxica (NET) e síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) (tipo IVc – Linfócitos T citotóxicos); e PEGA (pustulose exantemática generalizada aguda) (tipo IVd – Linfócitos T e inflamação neutrofílica)³. As reações alérgicas após a administração de dimenidrinato são raras, em vista da frequência do uso.

Relato do caso

Paciente feminina, 27 anos, branca, solteira, natural e procedente de São Paulo, SP, professora, previamente hígida. Refere que após 14 dias de ter utilizado 1 comprimido de dimenidrinato para cinesiose, apresentou exantema maculopapular pouco pruriginoso, fixo, com evolução em poucos dias para áreas com púrpura palpável, formando grandes placas confluentes, acometendo quase totalmente o abdome e membros; poupando mucosa, face, mão, pés e tronco superior; com discreta dor e calor local, e sem descamação até o momento da avaliação inicial (Figuras 1, 2 e 3). Apresentava sintomas associados de cefaleia, náuseas e febre baixa (T max.: 37,6 °C). Diagnosticada inicialmente com quadro de Varicela,

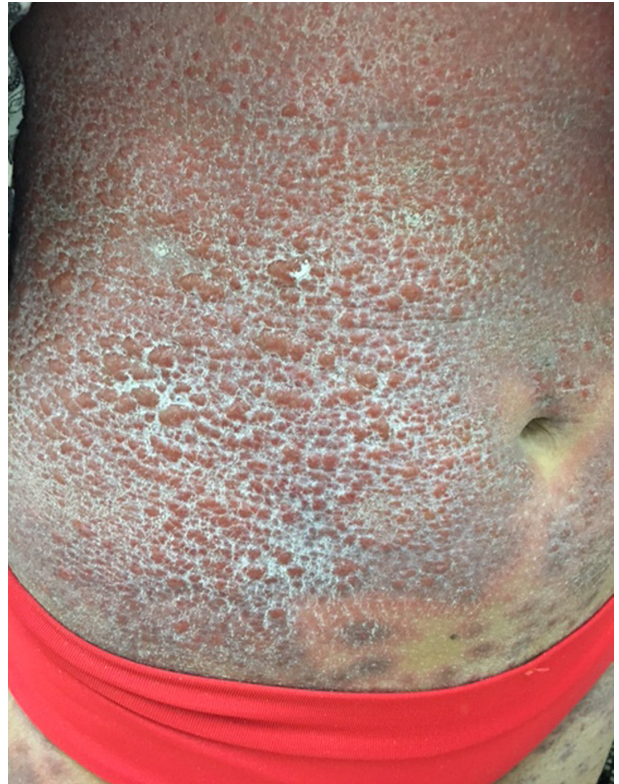


Figura 1

Placas maculopapulares confluentes com bordas purpúricas e eritematosas



Figura 2

Lesões purpúricas confluentes, com bordas eritematosas



Figura 3
Placas urticariformes confluentes

recebeu aciclovir oral e anti-histamínicos, porém sem melhora. Negava uso de anti-inflamatórios ou outros medicamentos nas últimas quatro semanas que antecederam o quadro. Ao exame estava em bom estado geral, eupneica, hidratada, corada e com as lesões já descritas.

O hemograma era normal, sem eosinofilia. PCR: 7 (valor de referência < 1), portanto, aumentado. Sem sinais de disfunção renal ou hepática. Complemento e DHL: normais. Sorologias para HIV, vírus B e C, e sífilis negativas. Autoanticorpos, crioglobulinas, FAN e ANCA foram negativos. Ultrassonografia de abdome: normal. A lesão foi biopsiada em três locais diferentes do abdome e antebraço. Anatomopatológico evidenciou: Dermatite de interface do tipo vacuolar e púrpura com leucocitoclasia e derrame pigmentar. Imunofluorescência positiva para IgG, com presença de fluorescência dos núcleos dos queratinócitos da epiderme.

Iniciado tratamento com prednisona 1 mg/dia por um mês, seguido de redução gradual da dose em 2 meses, evoluindo com regressão completa do quadro (Figuras 4 e 5). Após 1 mês da suspensão

do corticoide, foram realizados testes cutâneos com o medicamento suspeito na forma injetável. *Prick test* foi negativo. Teste intradérmico realizada em 3 concentrações, com leituras de 20 minutos e 6 horas negativas; positivo na concentração de 0,1 mg/mL em 48h (controles negativos formados por 10 voluntários sadios: testes negativos). O *patch test* foi negativo.

Discussão

A reação de hipersensibilidade tardia relatada mostrou-se estar relacionada a mecanismo misto de Gell e Coombs tipos III e IV, com positividade no teste cutâneo intradérmico de leitura tardia em 48h (reação tipo IV), porém com biópsia compatível com vasculite cutânea (reação tipo III). As lesões exantemáticas sugerem reação tipo IV e a urticária vasculítica reação tipo III^{1,6}. No caso relatado, observamos teste cutâneo com positividade para o medicamento, que reforça o diagnóstico de reação de hipersensibilidade a dimenidrinato.

A vasculite urticariforme é uma entidade clinico-patológica incomum que pode ser hipocomplementêmica (baixos níveis de C1q e C4 e níveis de C3 de diminuição variável, ocorrendo quase que exclusivamente em pacientes do sexo feminino), ou normocomplementêmica. Sua prevalência relatada é de cerca



Figura 4
Lesões em cicatrização

de 5 a 10% em pacientes com urticária crônica, nos quais os episódios de urticária estão caracteristicamente associados à vasculite leucocitoclástica^{1-3,6}. No entanto, o infiltrado inflamatório misto, de linfócitos e eosinófilos, é observado com mais frequência do que a vasculite leucocitoclástica^{3,4,8}. Permanece idiopática na maioria dos casos, ou é secundária a doenças do tecido conjuntivo, com prevalência de 20% no lúpus eritematoso sistêmico, e 32% na Síndrome de Sjögren. Doença do soro, neoplasias (leucemias ou tumores de mama, hipófise, tireoide, cólon e pâncreas) e infecções (hepatite B, hepatite C, HIV, sífilis e mononucleose infecciosa) são comumente descritas. Clinicamente, as lesões na vasculite urticariforme duram, geralmente, de 48 a 72 horas; o angioedema, envolvendo lábios, língua, pálpebras e mãos, pode ocorrer adicionalmente em 40% dos casos. As lesões diferem da urticária crônica espontânea em sua associação com queimação, dor ou sensibilidade aumentada, púrpura e endurecimento, que geralmente desaparecem com hiperpigmentação^{3,5}.

A variedade hipocomplementêmica pode ser grave e estar associada a febre, mal-estar, mialgia, fadiga e organopatia (artralgia, artrite, serosite, glomerulonefrite e nefrite intersticial), fenômeno de Raynaud ou conjuntivite e episclerite⁴. No caso descrito, a paciente apresentou sintomas constitucionais, mas com complemento normal. Úlceras cutâneas ou danos em múltiplos órgãos (pulmões, olhos e rins) não são incomuns na variedade secundária ou hipocomplementêmica.

Os casos com complemento normal ou idiopática geralmente respondem a anti-histamínicos ou anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), enquanto que pacientes com organopatia ou doença grave requerem corticosteroides sistêmicos ou outros medicamentos modificadores da doença (hidroxicloroquina, colchicina, dapsona, azatioprina ou ciclofosfamida). Embora a resolução espontânea ocorra geralmente em casos normocomplementêmicos ou idiopáticos, o prognóstico depende do grau de comprometimento sistêmico e/ou cutâneo adjacente.

Os medicamentos foram implicados em cerca de 10% dos casos de vasculite, e o dilatazem, a cimetidina, os antibióticos, o interferon, os AINEs e o iodeto de potássio permanecem como drogas comumente implicadas⁵. Glatiramer, glimepirida, enalapril, telmisartan e levetiracetam, também foram relatados como desencadeantes de vasculite urticariforme. Curiosamente, os fármacos parecem provocar vasculite urticariforme após um período



Figura 5

Lesões em cicatrização, com descamação e crostas

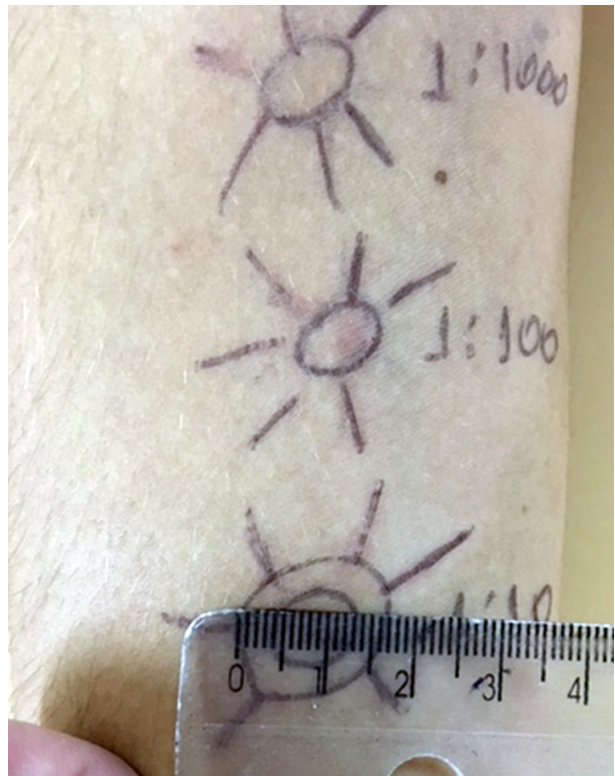


Figura 6

Positividade do teste cutâneo na concentração 0,3 mg/mL (1:10)

variável, independentemente da dose e frequência de administração do fármaco. Por exemplo, uma mulher de 48 anos desenvolveu vasculite urticariforme histologicamente confirmada, 3 meses após o acetato deglatiramer ter sido administrado para esclerose múltipla⁷; vasculite urticariforme induzida por glimepirida em uma mulher de 72 anos ocorreu 6 semanas após o início da droga; e o mesmo quadro apareceu 8 dias após o tratamento com enalapril⁸.

O diagnóstico de vasculite urticariforme induzida por drogas, na maioria dos casos, é por exclusão de outras causas conhecidas, correlação temporal entre a ingestão de drogas e o surgimento de erupções cutâneas, correlação clinicopatológica e melhora dos sintomas após a suspensão do medicamento suspeito ou provocação com o medicamento (reexposição). No caso relatado, o diagnóstico foi confirmado pelo teste cutâneo.

Referências

1. Paffumi I, Saitta S, Isola S, Gangemi S. Urticaria caused by dimenhydrinate. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2012;40(4):253-4.
2. Tan DS, Sklar GE. Erythema multiforme secondary to dimenhydrinate in a patient with previous similar reactions to pamabrom. *Ann Pharmacother*. 2014 Mar;48(3):425-8.
3. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy*. 2014 Apr;69(4):420-37.
4. Her MY, Song JY, Kim DY. Hypocomplementemic urticarial vasculitis in systemic lupus erythematosus. *J Korean Med Sci*. 2009;24:184-6.
5. Kulthanan K, Cheepsomsong M, Jiamton S. Urticarial vasculitis: Etiologies and clinical course. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2009;27:95-102.
6. Vikram K Mahajan, Ravinder Singh, Mrinal Gupta, Rashmi Raina. Telmisartan induced urticarial vasculitis. *Indian Journal of Pharmacology*. 2015;47:560-2.
7. Cicek D, Kandi B, Oguz S, Cobanoglu B, Bulut S, Saral Y. An urticarial vasculitis case induced by glatiramer acetate. *J Dermatolog Treat*. 2008;19:305-7.
8. Ben Salem C, Hmouda H, Bouraoui K. Glimepiride induced vasculitis: A case report. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;64:113-4.

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

Correspondência:
Larissa Prando Cau
E-mail: larissacau@yahoo.com.br