

Urticária após broncoprovocação específica com *Dermatophagoides pteronyssinus*: Relato de Caso

*Urticaria after bronchial challenge with *Dermatophagoides pteronyssinus*: Case Report.*

Lorena de Castro Diniz¹, Rosana Câmara Agondi²,
Maria Helena Porter³, Jorge Kalil⁴, Pedro Giavina-Bianchi⁵

Resumo

Objetivo: Apresentar o caso de paciente de 19 anos de idade com asma e rinite alérgica que apresentou urticária após realização de broncoprovocação específica com *Dermatophagoides pteronyssinus* (Der p).

Caso Clínico: A paciente estava participando de protocolo clínico quando foi submetida à broncoprovocação com Der p em cabine padronizada para realização de testes alérgico-respiratórios. Após a realização da anamnese clínica detalhada constatou-se quadro de broncoespasmo leve. A provocação brônquica foi realizada partindo-se de uma diluição 1/2048 da solução mãe (58.000 UBE), em concentrações crescentes que deveriam ser administradas a cada 20 minutos, porém foram administradas a cada três minutos. A broncoprovocação foi positiva na diluição de 1/64, havendo queda do VEF1 >15%. A paciente permaneceu internada e sob observação médica, com controle de pico de fluxo nas primeiras doze horas findada a provocação. Após oito horas do procedimento houve nova queda do pico de fluxo de 15% e após 24 horas do procedimento surgiu quadro de urticária. Foram então administrados anti-histamínico (anti-H1) e corticosteróide sistêmicos, a paciente evoluiu com melhora clínica após 72 horas.

Conclusão: Revisando a literatura não foram encontrados casos de urticária relacionados à broncoprovocação específica, mostrando que alérgenos absorvidos pela mucosa respiratória podem desencadear reações sistêmicas. Salienta-se a importância de serem tomados cuidados adicionais com broncoprovocação para que não ocorram iatrogenias, principalmente em pacientes em exacerbações asmáticas.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2007; 30(5):209-211 asma, ácaro, broncoprovocação específica, urticária

Abstract

Objective: To present a case of a 19 years-old patient with allergic asthma and rhinitis that had urticaria after specific bronchial challenge with *Dermatophagoides pteronyssinus*.

Case Report: The patient was included in a clinical trial when she was submitted to a bronchial challenge with Der p. The bronchoprovocation was initialized with a dilution of 1/2048 of the main solution (58000 UBE). Then the dilution should be raised every 20 minutes, but it was mistakenly raised every 3 minutes, until the FEV1 dropped 15%. The patient stayed in hospital for medical supervision with peak flow measurements every hour in the first 12 hours after the procedure. The bronchial challenge was positive at the dilution 1/64 with a drop greater than 15% of the FEV1. After 8 hours of the procedure there was another drop of 15% at the peak flow. After 24 hours the patient presented urticaria. The patient was treated with systemic glucocorticoid and antihistamine (H1). There was clinical improvement after 72 hours.

Conclusion: Reviewing the literature there is no case report of urticaria related with specific bronchial challenge. It is important to have special attention in bronchoprovocation to avoid adverse reactions, mainly with patients in asthmatic crisis.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2007; 30(5):209-211 asthma, mites, specific bronchoprovocation, urticaria

Introdução

A broncoprovocação específica com alérgenos para confirmação da etiologia da asma é raramente executada na prática clínica rotineira. Entretanto, trata-se de ferramenta importante no diagnóstico de quadros clínicos duvidosos e na realização de pesquisas^{1,2}. Os ácaros da poeira doméstica são as mais importantes e comuns fontes de alérgenos domiciliares^{1,3}. Dentre os ácaros domiciliares, em nosso

meio, o *Dermatophagoides pteronyssinus* (Der p) é o mais frequentemente encontrado, seguido pela *Blomia tropicalis*⁴. Nas últimas décadas, tem-se investigado a associação entre a exposição a alérgenos e asma, inclusive tentando-se explicar o aumento da prevalência e da gravidade da doença⁵. Neste contexto a broncoprovocação realizada de maneira padronizada é um método diagnóstico "in vivo" seguro e importante no estudo das doenças respiratórias^{1,5}.

1. Médica Estagiária da Disciplina de Imunologia Clínica e Alergia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).
2. Aluna de Doutorado da Disciplina de Imunologia Clínica e Alergia da FMUSP.
3. Médica Preceptora da Disciplina de Imunologia Clínica e Alergia da FMUSP.
4. Professor Titular da Disciplina de Imunologia Clínica e Alergia da FMUSP.
5. Médico Assistente Responsável pelo Ambulatório do Serviço de Imunologia Clínica e Alergia do Hospital das Clínicas da FMUSP.

Artigo submetido em 25.07.2007, aceito em 13.08.2007.

Descrição do caso

Paciente do sexo feminino, de 19 anos, do lar, referia de maneira clara e objetiva coriza, salva de espirros e prurido nasal após o contato com poeira domiciliar. Apresentava crises semanais com duração de dois a três dias em média.

Relatava ainda chiado no peito e tosse seca, referindo um episódio a cada dois meses. Nestas ocasiões não utilizava medicamento e melhorava espontaneamente, nunca tendo ido a um pronto-socorro por crise de broncoespasmo. Negava despertares noturnos e sintomas associados à atividade física, mas referia antecedentes familiares de atopia.

A paciente foi submetida a teste epicutâneo com inalantes onde foi evidenciado: *Dermatophagoides pteronyssinus* 7.0 x 7.0 mm, *Blomia tropicalis* 6.0 x 6.0 mm, cão 4.0 x 4.0 mm e histamina 5.0 x 5.0 mm.

Abaixo estão descritos outros exames de relevância realizados pela paciente:

- IgE total: 372 kU/L
- Nasofibrolaringoscopia: desvio de septo obstrutivo à E
- Hemograma: 7,9% eosinófilos (480 cels/mm³)
- Exame parasitológico de fezes: três amostras negativas
- Prova de função pulmonar: distúrbio ventilatório obstrutivo leve com reversibilidade após uso de bronco-dilatador.

Estabelecido o diagnóstico de rinite e asma alérgicas, a paciente aceitou participar de um protocolo que pressupunha a realização de broncoprovocação específica.

A paciente ficou sem utilizar anti-histamínico, corticosteróides, agente beta-2-agonista e outras medicações que pudessem interferir com a provocação por 30 dias. O procedimento foi realizado em cabine padronizada para testes alérgico-respiratórios. No dia da broncoprovocação, a paciente apresentava temperatura axilar de 36,5°C, pressão arterial de 120/80 mmHg, saturação de O₂ de 96%, pico de fluxo expiratório de 470 L/min e VEF1 de 90% do previsto. À ausculta pulmonar evidenciava-se a presença de sibilos inspiratórios esparsos, apesar da paciente não referir sintomas.

Após a paciente ter assinado o termo de consentimento livre e esclarecido e uma inalação com soro fisiológico iniciou-se a broncoprovocação. Posteriormente foram realizadas inalações com extrato de *Dermatophagoides pteronyssinus*, em concentrações crescentes, partindo-se de uma diluição de 1/2.048 da solução mãe (58.000 UBE), o que correspondia a duas concentrações abaixo da última concentração positiva no teste cutâneo. Após cada inalação a paciente era avaliada, com anamnese clínica e mensuração do VEF1 e da saturação de O₂. Na diluição de 1/64 ocorreu queda do VEF1 maior do que 15%, sendo interrompidas as inalações com alérgeno, caracterizando-se um teste de broncoprovocação específica positivo.

Ao se analisar o teste de provocação, observou-se que as inalações haviam sido feitas a cada três minutos, ao invés de a cada 20 minutos conforme é padronizado, como se a paciente estivesse sendo submetida a uma broncoprovocação inespecífica com histamina. Foi administrado beta 2 agonista inalatório com melhora do quadro. A paciente foi reavaliada inicialmente a cada 30 minutos nas primeiras três horas e posteriormente de uma em uma hora até doze horas do término do procedimento.

Evoluiu sem queixas clínicas, afebril, com pressão arterial de 120/80 mmHg, saturação de O₂ variando entre 94 e 96% e, à ausculta pulmonar, mantinha sibilos moderados difusos. O pico de fluxo expiratório foi gradativamente elevando-se. Após oito horas do procedimento apresentou

nova queda do pico de fluxo (390), mantendo inalterado o exame físico e ainda sem queixas.

No dia seguinte, após 24 horas da broncoprovocação, apresentou prurido generalizado com presença de pápulas eritematosas elevadas difusas pelo corpo, caracterizando uma reação urticariforme. Foi introduzido anti-histamínico e corticosteróides por via oral, e a paciente evoluiu com melhora clínica após 72 horas.

Discussão

A provocação com alérgenos parece ter sido executada pela primeira vez em 1873 por Blackley. Ele administrou pólen fresco na mucosa nasal de um paciente provocando coriza e espirros, assim como, também provocou resposta brônquica após a inalação de partículas, incluindo esporos de fungos. Lowell e Schiller foram os primeiros a demonstrar que extratos de alérgenos podem ser administrados através do emprego de aerossóis e a resposta mensurada quantitativamente através da espirometria⁶.

Subseqüentemente, com a melhora das técnicas de provas de função pulmonar, o advento de nebulizadores com dosímetros capazes de assegurar uma boa deposição das partículas inaladas em pequenas vias aéreas e a padronização de extratos alérgenos, houve significativa melhora nos métodos de provocação brônquica, permitindo que os resultados fossem considerados fidedignos e que os mesmos podem ser comparados em diferentes centros⁵.

As indicações para os testes de broncoprovocação vêm sofrendo constantes modificações no decorrer dos últimos anos. Até 1970 a broncoprovocação foi utilizada principalmente como método diagnóstico. Posteriormente, com o progresso de novos métodos diagnósticos "in vivo" e "in vitro" (teste cutâneo e pesquisa de IgE sérica), foi diminuindo progressivamente a utilização da broncoprovocação para fins diagnósticos, a qual ficou restrita para casos seletos.

No presente momento há basicamente duas categorias de indicação do exame: clínica e pesquisa. Na indicação clínica investiga-se a etiologia da asma, buscando-se a confirmação da relação causa-efeito entre a sensibilização e o quadro clínico. Há um consenso de que a broncoprovocação é útil quando a história e os outros testes diagnósticos são inconclusivos. Também pode ser utilizada em pacientes poli-sensibilizados para se determinar quais alérgenos têm impacto nas vias aéreas inferiores, ou ainda, para avaliar os efeitos da imunoterapia. Na indicação para pesquisa pode-se, por exemplo, estudar a fisiopatologia da asma, ou ainda, o efeito de novas drogas no tratamento da doença^{2, 7}.

Estudando-se pacientes com asma alérgica com teste cutâneo positivo para *Dermatophagoides pteronyssinus* através de provocação em diversos locais (pele, mucosa nasal e brônquica), demonstrou-se que nem sempre há correlação quanto à sensibilização em diferentes locais. A possível explicação para tal dissociação da resposta orgânica pode dever-se a produção apenas local de IgE⁸.

A broncoprovocação específica é o padrão ouro para o diagnóstico de sensibilização brônquica a um determinado alérgeno, com bons valores preditivos positivo e negativo. A padronização dos extratos alérgenos tem sido requerida pelos alergologistas, afim tanto de melhorar a precisão diagnóstica, como de aumentar a segurança do procedimento. Um bom extrato deve conter os alérgenos principais em proporções relevantes, na forma nativa e sem a presença de materiais irrelevantes.

A broncoprovocação, quando indicada, deve sempre seguir as recomendações pré-estabelecidas, assim como, procedimentos de segurança devem ser adotados como forma de precaução, caso alguma reação adversa ocorra

durante ou após o teste. A provocação deve ser realizada em cabine específica com filtro HEPA, com sistema de exaustão para rápida remoção do alérgeno envolvido e equipamento de reanimação cardiopulmonar tem que estar disponível.

Existem poucos estudos disponíveis para comparar as quantidades de alérgenos envolvidas numa exposição natural com as utilizadas em estudos de broncoprovocação e por isto a dose máxima a ser usada não está bem caracterizada. Doenças imunológicas, gestação, doenças crônicas descompensadas, infecções de vias aéreas nas últimas quatro semanas que antecedem a broncoprovocação, condições que dificultem o manejo de reações adversas como o uso de beta bloqueadores, pacientes com coronariopatias ou pacientes que têm história de já ter desenvolvido reações sistêmicas durante broncoprovocação pregressa constituem contra-indicações para realização do procedimento⁵.

A broncoprovocação específica é considerada positiva quando a dose cumulativa de alérgeno administrada resulta em queda do VEF 1 maior que 15% do predito^{1,5}. Após a broncoprovocação a resposta obstrutiva poderá ocorrer na fase imediata ou tardia. A resposta imediata é encontrada após dez minutos da inalação do alérgeno e resolve espontaneamente em duas horas, predominando uma resposta IgE mediada com ativação de mastócitos, liberação de mediadores e subsequente estimulação de músculo liso brônquial⁹. A resposta tardia com desenvolvimento de sintomas de quatro a oito horas após broncoprovocação pode ser encontrada isolada ou associada a resposta imediata e está relacionada às alterações inflamatórias tardias nas paredes brônquicas implicando em ativação de eosinófilos e linfócitos T^{10,11}, portanto o paciente deverá permanecer em observação, por no mínimo, durante oito horas após o fim do exame.

As reações adversas durante a broncoprovocação são raras. Em uma revisão com 3.000 broncoprovocações realizadas, somente quatro destas reações necessitaram de intervenção médica¹⁰.

Revisando-se a literatura não foram identificados quadros de urticária associada à broncoprovocação com alérgenos. Uma hipótese para o caso descrito é a possibilidade da inflamação existente nas vias aéreas ter facilitado a absorção do alérgeno associado a um excesso de dose administrado iatrogenicamente ao paciente, o que pode desencadear uma reação urticariforme à distância.

O presente estudo salienta a importância de se realizar anamnese cuidadosa do paciente no momento da provoca-

ção brônquica, uma vez que a presença de atividade da asma está associada a maior risco de intercorrências e complicações do teste. Também enfatiza a necessidade de se observar rigorosamente todas as normas estabelecidas para a realização do exame.

Referências

1. Hargreave FE, Dolovich J, Boulet LP. Inhalation provocation tests. *Semin Respir Med* 1983; 4: 224-8.
2. Gruber W, Eber E, Mileder P, Modi M, Weinhandl E, Zach MS. Effect of specific immunotherapy with house dust mite extract on the bronchial responsiveness of paediatric asthma patients. *Clin Exp Allergy* 1999; 29(2): 176-81.
3. Platts-Mills TA, Thomas WR, Aalberse RC, Vervloet D, Chapman MD. Dust Mite allergens and Asthma: report of a second international workshop. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89(5): 1046-1060.
4. Rizzo MCFV. Interação entre o ambiente e o paciente atópico. *Alergia Imunologia e Pneumologia* 2004; 14: 145-146.
5. Melillo G, Bonini S, Cocco G, Davis RJ, De Monchy JGR, Frolund L, *et al*. EAACI provocation tests with allergens. Report prepared by the European Academy of Allergology and Clinical Immunology Subcommittee on provocation tests with allergens. *Allergy* 1997; 52: 1-35.
6. Burge, PS. Aerosol challenge in lung disease. In Clarcke SW, Paiva D, ed. *Aerosol and the lung*. London. Butterworths 1984: 225-240.
7. Melillo G, Cocco G, D'Amato G. Bronchial provocation testes in etiologic diagnosis of asthma. *Bronchopneumologie* 1979; 29: 329-336.
8. Mosbech H, Dirksen A, Madsen F, Stahl Skov P, Weeke B. House dust mite asthma. Correlation between allergen sensitivity in various organs. *Allergy* 1987; 42: 456-63.
9. Busse WW, Calhoun WF, Sedgwick JD. Mechanism of airway inflammation in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: S20-4.
10. van der Veen MJ, Lopuhaa CE, Aalberse RC, Jansen HM, van der Zee JS. Bronchial allergen challenge with isolated major allergens of Dermatophagoides pteronyssinus: the role of patient characteristics in the early asthatic response. *J Allergy Clin Immunology* 1998; 102: 24-31.
11. Santing RE, Olymulder CG, Zaagsma J, Meurs H. Relationship among allergen-induced early and late phase airway obstructions, bronchial hyperreactivity and inflammation in conscious, unrestrained guinea pigs. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93: 1021-1030.

Correspondência:

Rosana Câmara Agondi

Rua Dr. Enéas de Carvalho Aguiar 155 8º andar bloco 3

Fone: 0XX-011-3069.6225

Fax 0XX-011-3069.6098

E-mail: ragondi@brturbo.com.br