

Eficácia do Omalizumab na Urticária ao Frio Grave

Successful Use of Omalizumab in Severe Cold-Induced Urticaria

Sara Dias Leite, Cristiana Martins, Marisa Carvalho, Márcia Quaresma
Serviço de Pediatria, Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro, Lordelo, Portugal

Acta Pediatr Port 2017;48:261-4

Resumo

Apresenta-se o caso de uma adolescente de 17 anos, com urticária ao frio desde os 10, com reações imediatas diárias e de gravidade variável após contato mínimo com desencadeantes frios, apesar de terapêutica com anti-histamínico H1 e H2 e antagonista dos recetores dos leucotrienos. A doença tinha grande impacto na qualidade de vida, tendo ocorrido dois eventos sistémicos ameaçadores de vida.

Iniciou tratamento com omalizumab, verificando-se melhoria após a primeira administração, e após a quinta sem necessidade de outra terapêutica. Cumpriu oito doses mensais de 300 mg de omalizumab, sem efeitos adversos, ficando assintomática. A doente foi reavaliada aos quatro e 10 meses após suspensão do tratamento, apresentando apenas prurido ligeiro com a prática de exercício físico vigoroso, que melhora com uma toma de anti-histamínico H1.

Palavras-chave: Adolescente; Anticorpos Monoclonais Humanizados/uso terapêutico; Omalizumab/uso terapêutico; Temperatura Baixa; Urticária/tratamento

Abstract

The authors present the case of a 17-year-old female, with cold-induced urticaria since the age of 10, who showed immediate reactions of variable severity after minimal contact with cold triggers on a daily basis despite therapy with H1 antihistamine, H2 antihistamine and leukotriene receptor antagonists. This had a severe impact on her quality of life and she experienced two life-threatening events. She started treatment with omalizumab and improved after the first administration, requiring no further treatment after the fifth dose. The patient completed eight monthly doses of omalizumab (300 mg), without adverse effects, and remained asymptomatic. She was reassessed four and 10 months after treatment discontinuation and reported only mild itching with vigorous exercise, which improved with a single dose of H1 antihistamine.

Keywords: Adolescent; Antibodies, Monoclonal, Humanised/therapeutic use; Cold Temperature; Omalizumab//therapeutic use; Urticaria/drug therapy

Introdução

A urticária ao frio é um subtipo comum de urticária física. É caracterizada pelo aparecimento de lesões maculopapulares e/ou angioedema minutos após o contato com o desencadeante frio.¹ O seu espectro clínico é abrangente,

variando de manifestações cutâneas ligeiras e localizadas a reações anafiláticas potencialmente fatais.

O seu tratamento tem-se mostrado desafiante, uma vez que em muitos casos é impossível a evicção do agente desencadeante e há uma grande percentagem de casos refratários ao tratamento *standard*.²

As mais recentes *guidelines* propõem um tratamento escalonado, sendo o omalizumab uma promissora opção terapêutica nos doentes refratários.³

Caso Clínico

Adolescente do sexo feminino, sem antecedentes de relevo, foi referenciada para a consulta aos 14 anos por apresentar, desde os 10 anos, episódios de urticária e prurido intensos, localizados e, por vezes, generalizados, repetitivos e reprodutíveis após o contacto com água fria, ambiente frio e manipulação de objetos frios. *Rash* evanescente com resolução completa após a descontinuação do contato com o desencadeante. Eram também referidas cefaleias e tonturas durante o episódio e negadas queixas constitucionais como febre, artralgiias ou perda ponderal.

Tinham ocorrido dois episódios de urticária generalizada, tontura e síncope após mergulho no rio, com recuperação com o aquecimento corporal.

A frequência das queixas aumentou progressivamente, com grande impacto na qualidade de vida e limitação nas atividades diárias.

No exame objetivo não apresentava alterações em ambiente aquecido. O teste do cubo de gelo foi positivo aos dois minutos, com pápula de 6 x 4 cm.

Para investigação etiológica foram feitos os seguintes exames que não revelaram alterações: hemograma, proteína C reativa, velocidade de sedimentação e esfregaço de sangue periférico; triiodotironina (T3) livre, tiroxina (T4) livre e hormona estimulante da tiroide (TSH); imunoglobulina (Ig) E total (150 UI/mL) e Phadiatop® pediátrico (< 0,35 kU/L); IgG, IgA e IgM; serologias para o vírus Epstein Barr (EBV), *citomegalovirus* (CMV), vírus da hepatite B (VHB), vírus da imunodeficiência humana (VIH 1 e 2), *venereal disease research laboratory* (VDRL), toxoplasma e *Helicobacter pylori*, título de anti-estrep-tolisina O e pesquisa de ovos, quistos e parasitas nas fezes; pesquisa de crioaglutininas; anticorpos antinucleares (ANA), anti-DNA e fator reumatoide.

A doente foi medicada com caneta de adrenalina autoinj-etável em SOS e iniciou terapêutica com desloratadina, 5 mg/dia. No entanto, perante a persistência e agravamento do quadro clínico houve necessidade de escalada terapêutica feita de acordo com a *guideline* EAACI/GA2LEN/EDF/WAO³ até, por fim, estar medicada com desloratadina (20 mg), ranitidina (300 mg) e montelucaste (10 mg), sem melhoria.

Foi iniciada terapêutica subcutânea com 300 mg de omalizumab, com periodicidade mensal, tendo sido feitas oito administrações.

Avaliou-se mensalmente a resposta através de questionários (*urticaria activity score*³ – UAS7, índice de qualidade de vida-dermatologia⁴ – DLQI e *itch-severity score*⁵ – ISS) e do teste do cubo de gelo (Tabela 1).

Verificou-se grande melhoria clínica logo após a pri-

meira administração de omalizumab. A terapêutica previamente instituída foi progressivamente reduzida e sus-pensa a partir da quinta administração de omalizumab. A doente ficou completamente assintomática desde a oitava dose.

Quatro e 10 meses após suspensão do tratamento com omalizumab a doente apresentava muito ligeiro prurido apenas após exercício vigoroso, que melhorava com a toma de 5 mg de desloratadina.

Não se verificaram quaisquer efeitos adversos.

Discussão

A urticária ao frio é o segundo subtipo mais comum de urticária física.⁶ É causada pela ativação dos mastócitos e libertação de mediadores pró-inflamatórios. No entanto, a sua patogénese é complexa e ainda largamente desconhecida.

Uma complicação grave e comum desta doença é a anafilaxia, sendo os principais fatores de risco a área corporal exposta, a temperatura e a duração da exposição. Os doentes que desenvolvem edema orofaríngeo com a ingestão de alimentos frios têm maior risco de anafilaxia com a imersão corporal.

A presença de lesões maculopapulares pruriginosas induzidas ao mínimo contato com o frio, com sete anos de evolução, dois episódios de síncope imediatamente após a imersão em água fria e o teste do cubo de gelo foram suficientes para o diagnóstico de urticária ao frio. Os exames complementares efetuados, todos negativos, permitiram excluir uma etiologia para a urticária ao frio e fazer o diagnóstico definitivo de urticária ao frio idiopática.

Tabela 1. Evolução da reação cutânea à estimulação com cubo de gelo antes, durante e após a terapêutica com omalizumab

Index	Início	Primeira dose	Oitava dose	Dez meses após a última dose
DLQI ⁵ (0-30)	17	6	1	5
UAS7 ⁴ (0-6)	6	5	0	2
ISS ⁵ (3-19)	12	6	Não aplicável	4
	Aos dois minutos pápula de 6 x 4 cm	Aos seis minutos mácula de 5 x 3 cm	Aos seis minutos mácula de 5 x 3 cm	Aos seis minutos mácula de 5 x 4 cm
Teste do cubo gelo				

DLQI - índice de qualidade de vida-dermatologia; ISS - *itch-severity score*; UAS7 - *urticaria activity score*.

A abordagem terapêutica é universal e baseada em três princípios³:

- Evição do estímulo desencadeante;
- Indução de tolerância;
- Tratamento sintomático pela redução da libertação dos mediadores dos mastócitos ou da sua ação nos órgãos alvo.

A evicção do estímulo desencadeante é, muitas vezes, impossível, tal como no presente caso clínico.

A indução da tolerância pode ser útil. No entanto, é de curta duração e, nos casos de doença grave, é imprudente fazê-lo pelos riscos associados.

Quanto ao tratamento sintomático, é proposta uma terapêutica progressiva, segundo a *guideline* EAACI/GA2LEN/EDF/WAO.³ Assim, e uma vez que a urticária é mediada pela ação da histamina nos recetores H1 das células endoteliais e dos nervos sensoriais, o uso contínuo de anti-histamínicos H1 está recomendado como primeira linha, podendo-se quadruplicar a dose (segunda linha).⁷ No entanto, estão envolvidos outros mediadores dos mastócitos, podendo justificar a resposta a terapêuticas de terceira linha.

Mesmo com terapêutica múltipla estão descritos casos de urticária crónica refratários,⁸ sendo ainda necessários mais estudos para identificar os fatores de ativação dos mastócitos e basófilos envolvidos na patogenia desta doença.³

Nestes doentes, o omalizumab está aprovado como terapêutica de terceira linha. Trata-se de um anticorpo monoclonal recombinante, humanizado, anti-IgE que se liga ao domínio C3 da região Fc da IgE, sequestrando-a e, assim, reduzindo os seus níveis. Ainda não é totalmente conhecido o seu mecanismo de ação na urticária,⁹ no entanto, os resultados são encorajadores, com melhoria clínica acentuada após a primeira administração e, muitas vezes, sustentada ao longo do tempo, estando já aprovado para a urticária crónica idiopática.

Contudo, ainda não está padronizada a dose e duração terapêutica ideais do omalizumab na urticária ao frio. Um estudo demonstrou que a dose de 300 mg tinha igual eficácia à de 600 mg e eficácia superior à de 75 mg.¹⁰ Atualmente decorrem estudos na tentativa de estabelecer este necessário padrão de atuação.

No caso apresentado, houve melhoria sintomática após a primeira dose, que se mantém quase um ano após suspensão da terapêutica, demonstrando o efeito sustentado deste tratamento.

O omalizumab é geralmente bem tolerado por adultos e crianças. Os principais efeitos colaterais descritos são reações cutâneas no local de administração, cefaleias, febre e dor abdominal. A maioria das reações são de gravidade leve a moderada.¹¹

A principal limitação à instituição deste tratamento será a económica, tratando-se de um medicamento dispendioso, associado ao custo da deslocação ao hospital e absentismo laboral e escolar, devendo ser proposto apenas a doentes refratários aos tratamentos de primeira e segunda linha, aumentando o seu custo-benefício.

A urticária tinha um grande impacto na vida desta doente com sintomas desde há sete anos. Pela primeira vez desde o diagnóstico foi possível atingir o controlo sintomático completo e a adolescente pôde iniciar a prática de atividades de lazer antes impossíveis. Apesar do investimento económico envolvido, devem ser conjuntamente avaliados os ganhos em saúde com a diminuição dos custos em consultas, no recurso ao serviço de urgência, no consumo medicamentoso e no imensurável ganho na qualidade de vida.

O QUE ESTE CASO ENSINA

- Embora quase sempre as urticárias ao frio sejam ligeiras, há casos complexos e graves, potencialmente ameaçadores da vida.
- O omalizumab é altamente eficaz no tratamento da urticária ao frio grave, sendo, contudo, necessários mais estudos para se padronizar a duração e dose ótima de tratamento.
- Sendo uma terapêutica dispendiosa, é necessário considerar o seu impacto indireto na diminuição dos custos associados ao recurso aos serviços de saúde e do uso crónico de outros fármacos, bem como o ganho na qualidade de vida.

Conflitos de Interesse

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Proteção de Pessoas e Animais

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

Confidencialidade dos Dados

Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

Correspondência

Sara Dias Leite
 saradiasleite@hotmail.com
 Serviço de Pediatria, Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro, Av. Noruega, Lordelo, 5000-508 Vila Real

Recebido: 19/02/2016

Aceite: 20/02/2017

Referências

1. Brodská P, Schmid-Grendelmeier P. Treatment of severe cold contact urticaria with omalizumab: Case reports. *Case Rep Dermatol* 2012;4:275-80.
2. Alkeraye S, Le Moing A, Becourt C, Staumont-Salle D, Pape E, Delaporte E, et al. Efficient treatment of idiopathic chronic cold urticaria with omalizumab: Report of three cases and a review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2013;68:49.
3. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica G, et al. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: The 2013 revision and update. *Allergy* 2014;69:868-87.
4. Dermatology quality of life index (DLQI) [consultado em 31 de janeiro de 2016]. Disponível em <http://www.cardiff.ac.uk/dermatology/>
5. Maurer M, Rosén K, Hsieh H, Saini S, Grattan C, Giménez-Arnau A, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med* 2013;368:924-35.
6. Buss Y, Sticherling M. Cold urticaria; disease course and outcome: An investigation of 85 patients before and after therapy. *Br J Dermatol* 2005;153:440-1.
7. Magerl M, Borzova E, Giménez-Arnau A, Grattan C, Lawlor F, Mathelier-Fusade P, et al. The definition and diagnostic testing of physical and cholinergic urticarias – EAACI/GA2LEN/EDF/UNEV consensus panel recommendations. *Allergy* 2009;64:1715-21.
8. Wanderer AA, Grandel KE, Wasserman SI, Farr RS. Clinical characteristics of cold-induced systemic reactions in acquired cold urticaria syndromes: Recommendations for prevention of this complication and a proposal for a diagnostic classification of cold urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1986;78:417-23.
9. Metz M, Altrichter S, Ardelean E, Kessler B, Krause K, Magerl M, et al. Anti-immunoglobulin E treatment of patients with recalcitrant physical urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;154:177-80.
10. Saini S, Rosen K, Hsieh H, Wong D, Conner E, Kaplan A, et al. A randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of single-dose omalizumab in patients with H1-antihistaminic refractory chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:567-73.e1.
11. European Medicines Agency. Xolair: Summary of product characteristics. European Medicines Agency [consultado em 31 de janeiro de 2016]. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000606/WC500057298.pdf