

Anafilaxia Induzida pelo Frio

Caso Clínico

Susana Gomes¹, Vera Viegas², Ana Pinheiro³, Ângela Gaspar⁴

RESUMO

Introdução: A urticária ao frio, rara em idade pediátrica, caracteriza-se pela ocorrência de urticária e/ou angioedema após exposição ao frio. Na maioria dos casos é idiopática; causas secundárias incluem crioglobulinemia, défices do complemento, vasculites, neoplasias e doenças infecciosas. Habitualmente é benigna e auto-limitada, no entanto reacções sistémicas potencialmente fatais podem ocorrer.

Caso Clínico: Os autores apresentam o caso de um adolescente do sexo masculino, de 16 anos, com uma forma grave de urticária ao frio. Aos 14 anos iniciou episódios reprodutíveis de urticária durante actividades aquáticas e mal-estar após exposição a ar frio, com agravamento progressivo. Dois meses após início do quadro teve episódio súbito de urticária generalizada, angioedema da face e síncope após imersão em água do mar. Foi colocado o diagnóstico de urticária ao frio adquirida idiopática, do tipo III. Foi recomendada evicção de exposição ao frio, iniciada profilaxia com cetirizina e prescrito dispositivo para auto-administração de adrenalina.

Palavras-chave: anafilaxia, urticária ao frio, adrenalina, teste do cubo de gelo.

Nascer e Crescer 2010; 19(4): 285-288

INTRODUÇÃO

A urticária ao frio (UF) é um tipo de urticária física caracterizada pelo apa-

recimento de urticária e/ou angioedema no contexto de exposição a estímulos frios, tais como água, ar ou alimentos. Na maioria dos casos a UF é adquirida, mas está descrita uma forma rara de UF familiar cuja transmissão é autossómica dominante.

Estima-se que a UF adquirida tenha uma incidência de 0,05% na população geral⁽¹⁾, atingindo mais frequentemente adultos jovens, com ligeira predisposição para o género feminino. Na idade pediátrica é rara. Em mais de 90% dos casos é idiopática; entre as causas secundárias incluem-se a crioglobulinemia, défices de factores do complemento, vasculites, neoplasias e causas infecciosas (nomeadamente mononucleose infecciosa, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, sífilis, borreliose, hepatites virais e infecção pelo *Helicobacter pylori*)^(1,2). A patogénese não está totalmente esclarecida, mas pensa-se que resulte da diminuição do limiar de desgranulação dos mastócitos na presença de um estímulo frio, com consequente libertação de mediadores pró-inflamatórios (histamina, prostaglandina D₂, factor de activação plaquetário, factor de necrose tumoral alfa)^(2,3).

Wanderer e colaboradores estabeleceram uma classificação, de acordo com a crescente gravidade das manifestações clínicas da UF e definiram o tipo I, no qual existem reacções apenas na área corporal em contacto com o estímulo frio; o tipo II, em que ocorre urticária generalizada, sem associação a sintomas hipotensivos; e o tipo III, em que um ou mais episódios se associaram a compromisso cardiovascular^(4, 5).

O diagnóstico da UF é clínico, confirmado por prova de estimulação com frio. Habitualmente, utiliza-se o teste do cubo de gelo, que consiste na aplicação de um

cubo de gelo (0 a 4°C) na face anterior do antebraço por um período de tempo variável até 20 minutos (habitualmente faz-se estimulação aos 3, 10 ou 20 minutos, procurando definir o menor intervalo de tempo que desencadeia a resposta positiva). A leitura é efectuada cinco minutos após a remoção do estímulo, considerando-se o teste positivo quando houver o aparecimento de pápula⁽²⁾. Um teste do cubo de gelo positivo confirma o diagnóstico, mas em cerca de 20% das UF pode ser negativo⁽⁶⁾. O aparecimento de pápula após três minutos de estimulação está associado a pior prognóstico, com maior risco de ocorrência de reacções sistémicas graves^(2,4,7). Caso o teste do cubo de gelo seja negativo e a história clínica seja sugestiva, existem outros testes de avaliação diagnóstica cuja realização pode ser ponderada, em centros diferenciados, tais como o teste de imersão em água fria (5 a 10°C) ou o teste com permanência em quarto climatizado a 4°C. Estes testes não devem ser utilizados por rotina, pois acompanham-se de risco de indução de reacções sistémicas⁽²⁾.

Apesar de a UF ser considerada classicamente benigna e transitória, as reacções sistémicas estão documentadas em cerca de um terço dos doentes, frequentemente em contexto de imersão corporal total em água fria. As manifestações sistémicas atingem com maior frequência o sistema cardiovascular (hipotensão, síncope), seguido do respiratório (dispneia, pieira) e gastrointestinal (cólicas, vómitos). O diagnóstico de anafilaxia refere-se a uma reacção alérgica sistémica grave, com carácter imediato e com potencial de fatalidade, que ocorre subitamente após contacto com um estímulo desencadeante. A definição de anafilaxia baseia-se na presença de pelo menos um dos se-

¹ S. Pediatria H. Espírito Santo, Évora

² S. Pediatria H. São Bernardo, Setúbal

³ S. Pediatria, H. D. Estefânia, CHLisboa Central

⁴ S. Imunoalergologia, H D. Estefânia, CHLisboa Central

guintes critérios clínicos: a) início súbito com envolvimento da pele/mucosas, associado a compromisso respiratório ou hipotensão/sintomas hipotensivos; b) ocorrência de pelo menos duas das seguintes manifestações: compromisso respiratório, atingimento da pele/mucosas, hipotensão/sintomas hipotensivos, sintomas gastrointestinais persistentes, minutos ou horas após exposição ao alérgeno provável; c) hipotensão após exposição ao frio (hipotensão sistólica definida de acordo com idade e género ou queda superior a 30% da pressão arterial sistólica basal)^(8,9,10). Na anafilaxia ao frio estes sintomas surgem tipicamente poucos minutos após a exposição ao frio⁽²⁾, estando descritas reacções anafiláticas fatais, sobretudo associadas a actividades aquáticas.

Perante o diagnóstico de UF devem ser implementadas medidas preventivas de evicção de estímulos frios, nomeadamente actividades aquáticas, ambientes frios e ingestão de bebidas ou alimentos gelados. A profilaxia terapêutica com anti-histamínico oral diário está preconizada. A doença é habitualmente transitória, com duração média dos sintomas em idade pediátrica de 4,1 anos⁽⁶⁾.

Aos doentes com manifestações clínicas graves, particularmente nas situações de UF de tipo III, em que existe risco de anafilaxia, deve ser prescrito dispositivo para auto-administração intramuscular de adrenalina. A sua administração em situação de emergência deve ser ensinada ao doente, pais e prestadores de cuidados.

CASO CLÍNICO

Adolescente do sexo masculino, com 16 anos de idade, sem história familiar relevante. Dos antecedentes pessoais salienta-se asma e rinite alérgicas intermitentes, eczema atópico, alergia alimentar a crustáceos (camarão e perceves), esofagite eosinofílica e infecção por *Helicobacter pylori*. Aos 13 anos iniciou epigastralgias e vômitos recorrentes pós-prandiais, sem outro estímulo desencadeante aparente, pelo que foi realizada endoscopia digestiva alta que evidenciou esofagite eosinofílica e infecção por *Helicobacter pylori*. Fez terapêutica tripla de erradicação do *Helicobacter pylori* e, medicação com flu-

ticasona deglutida (1000 µg/dia) durante três meses e montelucaste oral (10 mg/dia) que mantém, com resolução clínica e histológica. Está actualmente assintomático, com endoscopia digestiva alta de controlo sem alterações e biopsias da mucosa esofágica normais. Mantém-se controlado do ponto de vista respiratório e cutâneo, medicado com β2-agonista de curta acção inalado, antihistamínico H1 oral e corticóide tópico, respectivamente, em caso de agudização de asma, rinite e eczema. Cumpre evicção de crustáceos.

Aos 14 anos iniciou episódios reprodutíveis de urticária após contacto corporal com água do mar e piscina. Estes episódios eram caracterizados pelo aparecimento de pápulas pruriginosas inicialmente limitadas ao local de contacto com a água e que desapareciam espontaneamente minutos após a exposição, com progressivo agravamento e generalização das lesões cutâneas, justificando o recurso a auto-medicação com antihistamínico H1 oral. Refere concomitantemente queixas de mal-estar, náuseas e urticária nas áreas expostas durante a deambulação na secção de produtos

frios do supermercado ou exposição a ar condicionado, sintomas que remittiam sem necessidade de terapêutica, com a evicção do ambiente frio. Cerca de dois meses após o início do quadro clínico ocorreu um episódio súbito de urticária generalizada, angioedema da face e síncope com duração de segundos, menos de cinco minutos após a imersão corporal total em água do mar; sem queixas respiratórias ou gastrointestinais acompanhantes. Na sequência deste episódio foi observado em urgência hospitalar, tendo sido medicado com antihistamínico e corticóide com remissão do quadro.

Na Consulta de Imunoalergologia foi realizado teste do cubo de gelo, que foi positivo, com aparecimento de pápula (43x25 mm) após três minutos de estimulação, confirmando a suspeição clínica de UF (Figura 1).

Da investigação analítica salienta-se: eosinofilia (1600/µl), IgE total elevada (1255 UI/ml), doseamento das restantes imunoglobulinas (IgG, IgA e IgM), velocidade de sedimentação, factores do complemento (CH100, C1q, C3 e C4) e electroforese das proteínas dentro dos pa-



A - Aplicação do cubo de gelo na face anterior do antebraço durante 3 minutos de estimulação.



B - Leitura após 5 minutos, sendo evidente o teste positivo (aparecimento de pápula).

Figura 1 – Realização do teste do cubo de gelo.

râmetros laboratoriais normais. Pesquisa de crioglobulinas, anticorpos anti-nucleares e serologias virais (vírus Epstein-Barr, citomegalovírus, vírus da hepatite A e B) negativos. Os testes cutâneos por picada foram positivos para camarão e para ácaros (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae* e *Blomia tropicalis*), sendo negativos para os restantes aeroalergénios comuns testados (pólenes, fungos, látex e faneras animais). Utilizou-se como critério de positividade a ocorrência de pápula com diâmetro médio igual ou superior a 3 mm⁽¹¹⁾.

Foi colocado o diagnóstico de UF adquirida, idiopática, de tipo III. Recomendou-se evicção de exposição ao frio, incluindo evicção de actividades aquáticas, foi iniciada terapêutica profiláctica com cetirizina (10 mg/dia) e prescrito dispositivo para auto-administração intramuscular de adrenalina (0,3 mg).

Após 12 meses do início do quadro clínico mantém cumprimento das medidas instituídas, sem ocorrência de novos episódios de urticária ou anafilaxia. O teste de cubo de gelo mantém-se positivo após três minutos de estimulação (42x24 mm).

DISCUSSÃO

Este caso clínico salienta a necessidade do reconhecimento das manifestações clínicas da UF, que embora seja uma entidade clínica rara na criança pode cursar com manifestações sistémicas graves e potencialmente fatais.

O diagnóstico de UF foi colocado perante a evidência de manifestações clí-

nicas típicas e confirmado pela presença do teste de cubo de gelo positivo. A apresentação clínica com urticária generalizada, angioedema e síncope é característica do padrão clínico III da classificação de Wanderer. A normalidade dos parâmetros analíticos avaliados permitiu excluir causas secundárias de UF, incluindo doenças potencialmente graves que podem cursar com UF e que poderiam requerer tratamento específico, tais como crioglobulinemia, doenças infecciosas (mononucleose infecciosa, infecção por citomegalovírus, hepatites virais), neoplasias (leucemia linfocítica crónica, linfosarcoma) e doenças auto-imunes (vasculites). Apesar de ser postulada a associação entre a infecção por *Helicobacter pylori* e a UF, as manifestações clínicas da urticária surgem habitualmente durante a infecção e melhoram após o tratamento. O aparecimento da UF após a erradicação antibiótica excluiu este agente como interveniente na patogénese da UF neste caso clínico⁽¹²⁾.

A incidência de atopia na UF é semelhante à da população geral⁽⁵⁾ e a coexistência de outras manifestações de atopia, aqui documentada, é um achado comum nas crianças com UF. Os doentes atópicos não apresentam diferenças quanto à gravidade e duração da sintomatologia, pelo que este factor não parece ter significado em termos de prognóstico⁽⁶⁾. A persistência de um teste do cubo de gelo positivo aos três minutos de estimulação após um ano de evolução, reforça a gravidade do quadro clínico e o risco de ocorrência de anafilaxia.

Apesar da medicação antihistamínica instituída poder ter um efeito protector, apenas a evicção do estímulo frio é segura. As actividades aquáticas são o estímulo que mais frequentemente se associa a reacções graves, facto que pode ser justificado pela maior superfície corporal exposta, baixa temperatura da água e maior duração da exposição, factores que contribuem para uma diminuição brusca da temperatura corporal e podem potenciar fenómenos hipotensivos. Todos os doentes com UF devem ser informados dos riscos associados às actividades aquáticas para prevenir potenciais afogamentos e conhecer as possíveis consequências da exposição accidental a estímulos frios. O facto de este doente ser adolescente e de a evicção de actividades aquáticas e consumo de bebidas frias implicar mudanças significativas nos hábitos e actividades quotidianas, torna a adesão ao plano profiláctico um desafio clínico, salientando-se a importância da comunicação médico-doente e a necessidade de ser estabelecido com o adolescente um compromisso terapêutico, reforçado em cada reavaliação clínica.

Saliente-se que apesar de a adrenalina ser o fármaco de primeira linha na abordagem do doente com anafilaxia e de ter impacto na prevenção de respostas bifásicas e na mortalidade^(8,9), neste caso clínico não foi a terapêutica administrada durante o recurso ao serviço de urgência. Esta situação reflecte a realidade já descrita por Moraes-Almeida e colaboradores, que reconhece a necessidade de divulgar no nosso País os protocolos correctos de abordagem da anafilaxia⁽¹⁰⁾. É também conhecida a sub-utilização dos dispositivos de auto-administração de adrenalina pelos doentes a quem foram prescritos, pelo que o reforço do ensino ao doente, familiares e prestadores de cuidados sobre a correcta utilização do dispositivo e seu transporte com o doente são determinantes para que seja administrada a terapêutica de imediato nas situações acidentais emergentes, podendo salvar a vida do doente (Figura 2). O recurso ao Serviço de Urgência após a administração de adrenalina é mandatório, uma vez que as reacções bifásicas podem ocorrer.



1. Retire a tampa preta protectora da agulha.

3. Aplique a Anapen® na face externa da coxa e aperte o botão vermelho de injeção. Se necessário, pode injectar através da roupa.

2. Na outra extremidade, retire a tampa preta de segurança do botão de injeção.

4. Mantenha a Anapen® na posição durante 10 segundos, permitindo que a dose total de adrenalina seja injectada.

Figura 2 – Instruções de utilização do dispositivo para auto-administração de adrenalina (Anapen®). Após a utilização o doente deve levar consigo o dispositivo e ser observado no serviço de urgência (adaptado de www.anapen.com).

Como terapêutica sintomática da urticária na criança está preconizada a utilização de antihistamínicos H1 orais, preferencialmente de 2ª geração, pelo menor efeito sedativo e maior perfil de segurança. A utilização adicional de corticoide oral pode ser uma opção na fase aguda, se necessário, sendo desaconselhada a sua administração prolongada⁽¹³⁾.

CONCLUSÃO

Apesar de ser uma patologia rara em idade pediátrica, a UF deve ser considerada no diagnóstico diferencial da urticária. As manifestações clínicas sistêmicas potencialmente graves a que a UF frequentemente se associa, justificam a necessidade de seguimento destes doentes em consulta de especialidade. O prognóstico favorável desta patologia depende do cumprimento rigoroso da evicção do estímulo desencadeante, embora a utilização profiláctica de antihistamínicos possa ser útil na prevenção de eventuais reacções acidentais e aumentar o limiar de tolerância ao frio, permitindo minimizar o impacto da doença na qualidade de vida e actividades diárias.

A importância da auto-administração de adrenalina intramuscular em situação de anafilaxia deve ser enfatizada e o seu ensino ao doente e prestadores de cuidados frequentemente reforçado, pois constitui a forma mais eficaz de redução da morbilidade e mortalidade desta patologia.

COLD-INDUCED ANAPHYLAXIS - CASE REPORT

ABSTRACT

Introduction: Cold-induced urticaria, rare in paediatrics, is characterised by the development of urticarial lesions and/or angioedema after cold exposure. Most cases are idiopathic; secondary causes include crioglobulinemia, complement deficits, vasculitis, neoplasms and infections. Commonly it is benign and self-limited, although systemic, potentially fatal neoplasms reactions may occur.

Case Report: The authors present a case report of a 16 year-old boy with severe cold induced urticaria. At the

age of 14 years he started reproducible episodes of urticaria during aquatic activities, that progressively worsen, and episodes of urticaria and malaise in exposure to cold environment. Two months after he had a sudden onset of generalized urticaria, facial angioedema and syncope after submersion on sea water. It was considered the diagnosis of acquired cold urticaria, type III. Avoidance of cold exposure was recommended; prophylactic treatment was begun with cetirizine and a self-administering epinephrine device was prescribed.

Keywords: anaphylaxis, cold urticaria, epinephrine, ice cube test.

Nascer e Crescer 2010; 19(4): 285-288

BIBLIOGRAFIA

1. Siebenhaar F, Weller K, Mlynek A, Magerl M, Altrichter S, Vieira dos Santos R, *et al.* Acquired cold urticaria: clinical picture and update on diagnosis and treatment. *Clin Exp Dermatol* 2007;32:241-5.
2. Piedade S, Morais-Almeida M, Gaspar A, Santa-Marta C, Rosa S, Prates S, *et al.* Urticária ao frio: uma realidade em caracterização. *Rev Port Imunoalergologia* 2006;14:117-26.
3. Kontou-Fili K, Borici-Mazi R, Kapp A, Matjevic LJ, Mitchel FB. Physical urticaria: classification and diagnostic guidelines. An EAACI position paper. *Allergy* 1997;52:504-13.
4. 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.
5. Wanderer AA. Cold urticaria syndromes: historical background, diagnostic classification, clinical and laboratory characteristics, pathogenesis, and management. *J Allergy Clin Immunol* 1990;85:965-81.
6. Alangari AA, Twarog FJ, Shih MC, Schneider LC. Clinical features and anaphylaxis in children with cold urticaria. *Pediatrics* 2004;113:313-7.
7. Gaspar A, Arêde C, Loureiro V, Morais-Almeida M, Rosado Pinto J. Urticária física em idade pediátrica. *Cadernos de Imuno-Alergologia Pediátrica* 1997;12:11-8.
8. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF, Bock SA, Branum A, *et al.* Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: Summary report-Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:391-7.
9. Muraro A, Roberts G, Clarck A, Eigenmann PA, Halken S, Lack G, *et al.* The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 2007;62:857-71.
10. Morais-Almeida M, Gaspar A, Santa-Marta C, Piedade S, Leiria-Pinto P, Pires G, *et al.* Anafilaxia: da notificação e reconhecimento à abordagem terapêutica. *Rev Port Imunoalergologia* 2007;15:19-41.
11. Bernstein IL, Storms WW. Practice parameters for allergy diagnostic testing. Joint Task Force on Practice Parameters for the Diagnosis and Treatment of Asthma. The American Academy of Allergy, Asthma and Immunology and the American College of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995;75:543-625.
12. Kränke B, Mayr-Kanhäuser S, Aberer W. *Helicobacter pylori* in acquired cold urticaria. *Contact Dermatitis* 2001;44:57-8.
13. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Walter Canonica G, Church MK, Giménez-Arnau AM, *et al.* EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria. *Allergy* 2009;64:1427-43.

CORRESPONDÊNCIA

Susana Gomes
susana_gomes@netcabo.pt
R. António José Couvinha, 28, 2º Dto.
7005-296 Évora