

# Vasculite de hipersensibilidade após terapêutica com metilfenidato - Caso clínico

Mário Correia de Sá<sup>I</sup>, Carolina Faria<sup>II</sup>, Marta Alves<sup>III</sup>, Liliana Macedo<sup>III</sup>, Sónia Carvalho<sup>IV</sup>

## HYPERSENSITIVITY VASCULITIS AFTER TREATMENT WITH METHYLPHENIDATE – CASE REPORT

### ABSTRACT

**Introduction:** Hypersensitivity vasculitis is the small blood vessels' inflammation secondary to the formation and endothelial deposition of immune complexes.

**Case Report:** We describe a case of a 15 year-old female, recently medicated with methylphenidate for attention deficit hyperactivity disorder who presented recurrent episodes of feet pain and purpuric lesions on the toes. The lesions' histopathological study showed findings consistent with lymphocytic vasculitis.

**Discussion:** The clinical and histopathological findings associated with the temporal relationship between the initiation of treatment with methylphenidate and the onset of symptoms and clinical resolution after discontinuation of the drug permitted the diagnosis of hypersensitivity vasculitis.

**Keywords:** hypersensitivity, methylphenidate, vasculitis

### RESUMO

**Introdução:** Vasculite de hipersensibilidade é um processo inflamatório dos pequenos vasos secundário à formação e deposição endotelial de imunocomplexos.

**Caso Clínico:** Descreve-se um caso de uma adolescente de 15 anos, recentemente medicada com metilfenidato por perturbação de hiperatividade e défice de atenção que apresentou episódios recorrentes de dor a nível dos pés associada a lesões purpúricas da extremidade de todos os dedos dos pés. O estudo histopatológico das lesões demonstrou alterações compatíveis com vasculite linfocítica.

**Discussão:** Os achados clínicos e histopatológicos associados à relação temporal entre a instituição do tratamento com metilfenidato e o início dos sintomas, tal como à resolução clínica após a suspensão do fármaco, permitiram estabelecer o diagnóstico de vasculite de hipersensibilidade.

**Palavras-chave:** hipersensibilidade, metilfenidato, vasculite

Nascer e Crescer 2015; 24(2):79-82

<sup>I</sup> S. de Pediatria – Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia / Espinho, 4400-129 Vila Nova Gaia, Portugal. mcaventura@gmail.com

<sup>II</sup> Hospital Pediátrico – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, 3000-602 Coimbra, Portugal. martasfariaalves@gmail.com

<sup>III</sup> S. de Pediatria – Centro Hospitalar do Alto Ave, 4180-052 Guimarães, Portugal. lidiasmacedo@gmail.com

<sup>IV</sup> S. de Pediatria – Centro Hospitalar do Médio Ave, 4780-371 Sto. Tirso, Portugal. sonia070673@gmail.com

## INTRODUÇÃO

Vasculite de hipersensibilidade é um processo de inflamação vascular, mais frequentemente dos pequenos vasos cutâneos, secundário a reação imunológica que conduz à formação de imunocomplexos. Os fármacos são o agente etiológico mais frequente.<sup>1</sup>

O metilfenidato, fármaco neuroestimulante, é frequentemente prescrito a crianças e adolescentes com perturbação de hiperatividade e défice de atenção (PHDA)

Como um fármaco estrutural e funcionalmente semelhante às anfetaminas, está bem documentada a ocorrência de vasculopatia e enfartes cerebrais ou cardíacos secundários ao uso do metilfenidato.<sup>2-4</sup> Também já descrito, mas mais raramente, é a ocorrência de vasculopatia periférica.<sup>5,6</sup>

## CASO CLÍNICO

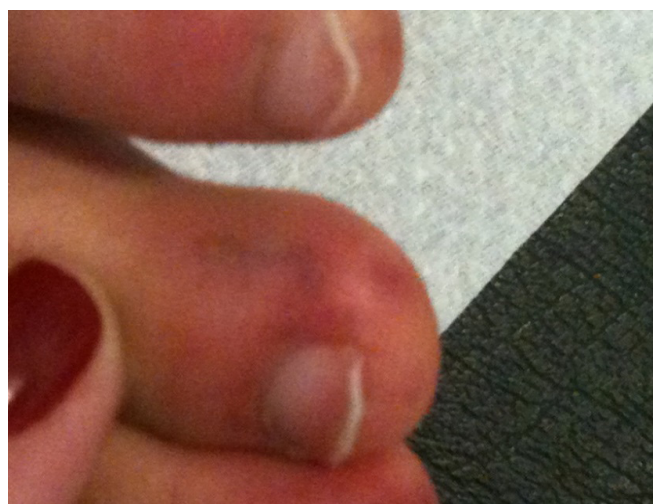
Adolescente de 15 anos, sexo feminino, com antecedentes pessoais de PHDA e perturbação de ansiedade, recorreu ao serviço de urgência por dor intensa na face externa do pé e terceiro, quarto e quinto dedos dos pés bilateralmente, com agravamento durante a marcha, com cerca de duas semanas de evolução. A adolescente iniciara tratamento com metilfenidato 40mg/dia (Ritalina LA®) e risperidona 0,5mg/dia dois meses antes. Ao exame objetivo apresentava hiperestesia acentuada à palpação da face externa de ambos os pés e dedos (terceiro ao quinto). Não apresentava lesões cutâneas, alterações da temperatura ou défices motores. Dada a exuberância das queixas sugestivas de dor neuropática (elevada intensidade, dor tipo picada, agravamento ao toque), efetuou investigação laboratorial e imagiológica, que não apresentou alterações. Para exclusão de doença inflamatória, foi realizado hemograma, velocidade de sedimentação e proteína C reativa e, com o objetivo de ser avaliado o atingimento de órgão, realizou estudo da função renal e doseamento de enzimas hepáticas e CPK. O estudo imunológico constituído pelo doseamento de imunoglobulinas, fatores do complemento, ANA, ANCA, anti-DNAs e fator reumatoide também não apresentou alterações. Todo o estudo serológico e pesquisa de marcadores de infeção foi negativo (HSV, EBV, CMV, HBV, HCV, VIH, Toxoplasmose, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* e *Borrelia burgdorferi*). Com o objetivo de avaliar o atingimento do sistema nervoso central e periférico, foi realizada eletromiografia dos membros inferiores e ressonância magnética (RM) medular, também estas sem alterações.

Em regime hospitalar foi instituído tratamento com gabapentina e ibuprofeno e iniciou fisioterapia, com resolução gradual das queixas. Durante o período de internamento suspendeu o metilfenidato e a risperidona, que não foram reiniciados após a alta. Manteve tratamento fisiátrico e com gabapentina em ambulatório, que suspendeu cerca de dois meses após resolução total das queixas.

Sete meses após este episódio recorreu novamente ao serviço de urgência com a mesma sintomatologia associada agora a lesões purpúricas da extremidade de todos os dedos dos pés, bilateralmente (Figuras 1 e 2). A avaliação por Cardio-

logia (com realização de ecocardiograma), a RM crânio-encefálica e a capilaroscopia periungueal das mãos não revelaram alterações; o estudo histopatológico das lesões purpúricas demonstrou infiltrado inflamatório de predomínio linfocítico peri-vascular, peri-anexial e peri-neural, focos de hemorragia intersticial tanto na derme papilar como na derme reticular, pequenos trombos no interior de vasos capilares e aparente deposição de fibrina na respetiva parede, achados estes compatíveis com lesões de vasculite linfocítica. De realçar que a adolescente tinha reiniciado tratamento com risperidona cerca de três meses antes e metilfenidato poucos dias antes do reinício da sintomatologia.

Durante o internamento e após suspensão da medicação habitual evoluiu de forma favorável com resolução gradual e completa das queixas.



**Figura 1 e 2:** Lesões purpúricas da extremidade dos dedos dos pés, bilateralmente, poucos dias após o reinício da terapêutica com metilfenidato.

Após avaliação em Consulta de Reumatologia Pediátrica foi reintroduzida a terapêutica com metilfenidato. Duas semanas após a adolescente apresentou recorrência de dor e lesões purpúricas a nível dos dedos dos pés, bilateralmente (Figuras 3 e 4). Estas queixas, que resolveram após suspensão da terapêutica, permitiram a confirmação do diagnóstico de vasculite de hipersensibilidade associado ao metilfenidato.



**Figuras 3 e 4:** Recorrência das lesões purpúricas da extremidade dos dedos dos pés, bilateralmente, após reinício de administração de metilfenidato como prova de provocação.

## DISCUSSÃO

O metilfenidato é um fármaco neuroestimulante aprovado há mais de 50 anos para o tratamento da PHDA e narcolepsia, possuindo assim um vasto registo de segurança e eficácia. O seu mecanismo de ação baseia-se no bloqueio dos transportadores de catecolaminas, conduzindo à inibição de recaptção de dopamina e noradrenalina primariamente a nível do córtex pré-frontal.<sup>7</sup>

Os efeitos secundários mais frequentemente associados ao uso deste fármaco são alterações do padrão do sono, anorexia, cefaleias, dor abdominal e tonturas, sintomatologia esta rapidamente reversível com a suspensão do tratamento.<sup>8</sup> Efeitos laterais mais raros mas também potencialmente mais graves são taquicardia, hipertensão arterial, câibras musculares, priapismo, vasculite cerebral e enfarte isquémico cerebral ou do miocárdio.<sup>2-4</sup> Também já descritos foram os episódios de vasculopatia periférica, nomeadamente livedo reticular, fenómeno de Raynaud e cianose acral.<sup>5,9</sup> Goldman W., *et al.* demonstraram em estudo caso-controlo a associação significativa entre a utilização, presente ou progressa, de estimulantes do sistema nervoso central e o fenómeno de Raynaud.<sup>6</sup>

As vasculites compreendem um conjunto heterogêneo de doenças inflamatórias que têm em comum a inflamação e necrose de vasos sanguíneos. Os fatores etiológicos que conduzem à lesão endotelial variam e incluem infeções, reações a drogas, mecanismos auto-imunes, doença neoplásica. Contudo, em cerca de metade dos doentes com lesões de vasculite não é identificado agente etiológico ou doença associada.<sup>1</sup>

As vasculites de hipersensibilidade referem-se a vasculites dos pequenos vasos, mais frequentemente da pele. Representam uma resposta imune a agentes que reagem como haptenos, resultando na formação e deposição de imunocomplexos. Os fármacos são a mais frequente causa identificável de vasculite de hipersensibilidade e entre eles os mais comumente implicados são as sulfonamidas, penicilina, alopurinol, tiazidas, hidantoína e o ácido acetilsalicílico.<sup>1</sup> Além dos fármacos existem outros agentes causais possíveis como alimentos, aditivos alimentares ou agentes infecciosos. A identificação e remoção do agente etiológico é a base do tratamento, podendo este ser coadjuvado com anti-inflamatórios não-esteróides, anti-histamínicos, dapsona ou colchicina quando clinicamente indicado.<sup>10</sup> O tratamento imunossupressor com glucocorticóides ou agentes citotóxicos deve ser limitado a casos graves ou progressivos.

No caso reportado os achados clínicos e histopatológicos típicos associados à estreita relação temporal entre a instituição do tratamento com metilfenidato e o início dos sintomas, tal como à resolução clínica após a suspensão do fármaco, permitiram estabelecer de forma segura o diagnóstico de vasculite de hipersensibilidade a fármaco.

Não realizado mas com potencial interesse no sentido da confirmação diagnóstica é o estudo por imunofluorescência. Tal permitiria objetivar um mecanismo de lesão endotelial por deposição de imunocomplexos em oposição a um mecanismo mediado por células.

Os autores concluem que deve ser sempre realizada uma cuidada revisão da medicação habitual e progressa dos doentes com sinais de vasculite periférica. A identificação de um fármaco como possível agente causal desta sintomatologia poderá evitar a realização de exames de diagnóstico ou tratamentos desnecessários.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Araujo TS, Kirsner RS. Vasculitis. *Wounds*. 2001;13(3).
2. Trugman JM. Cerebral arteritis and oral methylphenidate. *Lancet*. 1988 Mar 12;1(8585):584-5.
3. Schteinschnaider A, Plaghos LL, Garbugino S, Riveros D, Lazarowski A, Intruvini S, et al. Cerebral arteritis following methylphenidate use. *J Child Neurol*. 2000 Apr;15(4):265-7.
4. Thomalla G, Kucinski T, Weiller C, Röther J. Cerebral vasculitis following oral methylphenidate intake in an adult: a case report. *World J Biol Psychiatry*. 2006;7(1):56-8.
5. Syed RH, Moore TL. Methylphenidate and dextroamphetamine-induced peripheral vasculopathy. *J Clin Rheumatol*. 2008 Feb;14(1):30-3.
6. Goldman W1 Seltzer R, Reuman P. Association between treatment with central nervous system stimulants and Raynaud's syndrome in children: a retrospective case-control study of rheumatology patients. *Arthritis Rheum*. 2008 Feb;58(2):563-6.
7. Robert H. Functional Roles of Norepinephrine and Dopamine in ADHD: Dopamine in ADHD. *Medscape*. 2006. (consultado em julho, 2014).
8. Ahmann PA, Waltonen SJ, Olson KA, Theye FW, Van Erem AJ, LaPlant RJ. Placebo-controlled evaluation of Ritalin side effects. *Pediatrics*. 1993;91:1101-6.
9. Yu ZJ, Parker-Kotler C, Tran K, Weller RA, Weller EB. Peripheral vasculopathy associated with psychostimulant treatment in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Curr Psychiatry Rep*. 2010 Apr;12(2):111-5.
10. Atzori L, Ferreli C, Biggio P. Less common treatment in cutaneous vasculitis. *Clin Dermatol*. 1999;17:641-7.

## ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Mário Correia de Sá:  
Serviço de Pediatria  
Centro Hospitalar V. N. Gaia / Espinho, EPE  
Rua Conceição Fernandes  
4434-502 Vila Nova de Gaia.

Recebido a 22.10.2014 | Aceite a 09.01.2015