

Idiopathic anaphylaxis

Mario Geller

Diplomado pelos Boards Americanos de Alergia-Imunologia e de Clínica Médica

Resumo

Objetivo: A anafilaxia idiopática, descrita inicialmente em 1978 nos Estados Unidos, é pouco conhecida e difundida em nosso meio. É nossa intenção re-aver a literatura médica pertinente, visando despertar maior interesse na identificação diagnóstica e na conseqüente elaboração de um plano terapêutico eficaz.

Métodos: Apresentação dos dados de revisão da literatura médica da anafilaxia idiopática e de sua classificação complexa, obtidos pela pesquisa através da MEDLINE.

Resultados: A anafilaxia idiopática é uma síndrome aguda, sem etiologia estabelecida, na qual todos ou alguns dos seguintes sintomas estão presentes: urticária, angioedema, edema de glote, broncoespasmo, dispnéia, manifestações gastrointestinais e cardiovasculares, choque e ocasionalmente morte. Alterações imunológicas foram recentemente descritas nesta afecção, justificando a bem sucedida corticoterapia sistêmica, algumas vezes prolongada.

Conclusões: Na anafilaxia idiopática não são descritos estímulos antigênicos exógenos ou físicos, como por exemplo, exercícios intensos. Embora potencialmente fatal ela costuma responder bem ao emprego da prednisona, a qual induz remissão na maioria dos pacientes acometidos. Documentou-se nestes quadros anafiláticos agudos maior expressão das células CD3⁺HLA-DR⁺. Trata-se portanto de uma doença imunológica. Esta maior ativação de células T seria, no entanto, suprimida adequadamente pelos corticosteróides.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2001; 24(6):229-233 anafilaxia, anafilaxia idiopática, células T, prednisona.

Abstract

Objective: Idiopathic anaphylaxis was first reported in 1978 in the United States. It is not well described in Brazil. It is our purpose to review the pertinent medical literature calling attention to the need for diagnostic identification of new cases and the establishment of an appropriate therapeutic plan.

Methods: A review of the medical literature of idiopathic anaphylaxis and its complex classification through the Medline research.

Results: Idiopathic anaphylaxis is an acute syndrome with no defined etiology in which all or some of the following symptoms may be present: urticaria, angioedema, airway obstruction with laryngeal edema, bronchospasm, dyspnea, gastrointestinal manifestations, and cardiovascular events including shock, and eventually death. Immunologic mechanisms have recently been described justifying sometimes the need for a prolonged use of corticosteroids.

Conclusions: In idiopathic anaphylaxis no exogenous antigenic or physical stimulus, such as intense exercise, can be detected. Despite being a potentially fatal medical emergency, prognosis continues to remain good, with the majority of patients achieving remission with prednisone. These acute anaphylactic episodes present with a significantly higher percentage of CD3⁺HLA-DR⁺ cells. Idiopathic anaphylaxis is therefore an immunologic disorder with activated T cells that are effectively suppressed by steroids.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2001; 24(6):229-233 anaphylaxis, anaphylaxis idiopathic, T cells, prednisone.

Introdução

A anafilaxia idiopática apresenta um quadro sistêmico agudo, potencialmente fatal, no qual não se consegue determinar um alérgeno exógeno causador nem um agente físico externo indutor¹. A anafilaxia idiopática é portanto um diagnóstico de exclusão². Responde bem à corticoterapia, o que sugere uma patogênese imunológica. Recente-mente demonstrou-se que nos episódios agudos havia mais células T ativadas do que nos períodos de remissão. Cogita-se que esta maior ativação de linfócitos T seja responsável pela imunopatogênese da anafilaxia idiopática, o que explicaria a conseqüente resposta terapêutica favorável a doses adequadas de prednisona³.

A fisiopatologia da anafilaxia, independente-mente da natureza do agente etiológico, inclui a liberação de mediadores citoplasmáticos masto-citários e basofílicos, tais como a histamina e o leucotrieno C₄⁴. Na anafilaxia idiopática onde o fator precipitante é desconhecido⁵ detectam-se níveis elevados de histamina urinária de modo similar aos quadros anafiláticos de causa conhecida⁶.

A maioria dos pacientes que têm anafilaxia idiopática obtém remissão com a corticoterapia oral decrescente, empregada por vários meses⁷. A maioria requer para o controle clínico doses baixas de prednisona em dias alternados⁸. Isto difere das outras modalidades de anafilaxia onde o curso longitudinal da doença não é influenciado pelos corticosteróides. A ativação linfocitária T é também observada nas doenças do colágeno, na esclerose múltipla e nas exacerbações graves da asma onde também ocorre uma boa resposta à corticoterapia sistêmica².

A anafilaxia idiopática foi primeiramente descrita em 1978⁹. Embora os níveis plasmáticos de histamina estejam elevados¹⁰ os anti-histamínicos não são capazes de prevenir os episódios recorrentes da anafilaxia idiopática. Há no entanto, resposta favorável à epinefrina, como em todos os outros tipos de anafilaxia. Deve-se excluir o diagnóstico de anafilaxia idiopática quando não há controle terapêutico com os corticosteróides. Foi demonstrado um efeito poupador da prednisona

com o emprego do cetotifeno¹¹. Nos Estados Unidos estima-se em 20000/47000 o número de pacientes que têm anafilaxia idiopática¹², tendo sido também registradas fatalidades^{13,14}. O custo desta doença nos Estados Unidos foi calculado em cerca de 11 milhões de dólares anuais¹⁵.

A anafilaxia idiopática acomete pacientes de todas as faixas etárias. O paciente mais novo tinha onze anos de idade¹⁶. Embora possa ocorrer remissão, esta doença é considerada no presente como incurável e requer vigilância especializada contínua por toda a vida. A educação do paciente também é fundamental.

Classificação e diagnóstico diferencial

O serviço de Alergia-Imunologia da Universidade Northwestern, Chicago, contando também com o apoio do American College of Allergy, Asthma and Immunology, propôs uma classificação abrangente da anafilaxia idiopática (quadro 1). A denominação generalizada (G) incluiria a urticária, asma, manifestações gastrointestinais e a hipotensão arterial, e a modalidade angioedema (A) englobaria o angioedema que se faz acompanhar de obstrução potencialmente fatal das vias aéreas superiores. A classificação freqüente (F) foi arbitrariamente definida como mais de seis episódios anafiláticos por ano, enquanto que a forma infreqüente (I) estaria associada a menos de seis crises agudas anuais. Outras modalidades clínicas foram também estabelecidas: episódio único (SE), forma variante (V), apresentação questionável (Q), e somatização indiferenciada (USIA)⁹. Dois sub-grupos foram acrescentados: anafilaxia idiopática maligna quando as crises emergenciais só ocorrem com doses de prednisona inferiores a 60mg em dias alternados ou 20mg diários, e anafilaxia idiopática corticóide-dependente quando adequadamente controlada com o uso contínuo da prednisona com doses menores do que as anteriores, em dias alternados ou diariamente^{11,17}.

O diagnóstico diferencial da anafilaxia idiopática está listado no quadro 2^{9,17}.

Quadro 1 – Classificação da anafilaxia idiopática

Abreviação Internacional	Doença	Descrição	Frequência: episódios/ano
IA-G-I	Anafilaxia idiopática-generalizada-infrequente	Urticária e/ou angioedema com broncoespasmo, hipotensão, síncope, ou sintomas gastrointestinais com ou sem comprometimento das vias aéreas superiores, e com episódios infrequentes	<6
IA-G-F	Anafilaxia idiopática-generalizada-frequente	Semelhante à acima, porém frequente	>6
IA-A-I	Anafilaxia idiopática-angioedema-infrequente	Urticária e/ou angioedema com comprometimento das vias aéreas superiores (edema de glote), edema faríngeo grave, ou edema de língua proeminente, sem as outras manifestações sistêmicas, e com episódios infrequentes	<6
IA-A-F	Anafilaxia idiopática-angioedema-frequente	Semelhante à acima, porém frequente	>6
IA-Q	Anafilaxia idiopática-questionável	Diagnóstico presuntivo, porém sem documentação objetiva e sem resposta terapêutica a doses adequadas de prednisona, tornando portanto incerto este diagnóstico	
IA-V	Anafilaxia idiopática-variante	Os sintomas e os achados clínicos são variantes dos encontrados nas modalidades clássicas	
USIA	Somatização indiferenciada	Os sintomas mimetizam a anafilaxia idiopática, porém sem documentação objetiva e sem resposta à corticoterapia	

Quadro 2 – Diagnóstico diferencial da anafilaxia idiopática

· Anafilaxia mediada por IgE: alimentos, venenos e medicações
· Anafilaxia induzida por exercícios
· Anafilaxia induzida por exercícios com dependência alimentar mediada ou não por IgE
· Anafilaxia não-mediada por IgE (reação anafilactóide) induzida por medicações: aspirina, antiinflamatórios não-esteroidais, contrastes radiológicos iodados, inibidores da ECA, polimixina B, opiáceos, curares (relaxantes musculares)
· Angioedema hereditário: congênito e adquirido
· Mastocitose sistêmica
· Anafilaxia de Münchausen
· Somatizações
· Síndrome carcinóide
· Feocromocitoma
· Síndrome do pânico

Anafilaxia idiopática: desafio evolutivo

A anafilaxia idiopática pode apresentar um curso extremamente rápido e potencialmente fatal. Requer tratamento emergencial com epinefrina subcutânea, anti-histamínicos e corticosteróides parenterais. Suporte cardiovascular e respiratório podem se fazer necessários. A indução da remissão pode ser obtida com a prednisona, anti-histamínicos e beta-2-agonistas orais. Geralmente esta estratégia terapêutica é bem sucedida. Doses altas de prednisona contínua podem ser indispensáveis em uma minoria de casos para a adequada prevenção das crises agudas. A anafilaxia idiopática acomete crianças e adultos de qualquer faixa etária. O diagnóstico diferencial com os processos de somatização torna-se fundamental^{18,19}. O cetotifeno oral, 4-8mg diários, tem sido eficaz, pelo efeito poupador dos corticosteróides, em induzir remissão em pacientes com anafilaxia idiopática corticóide-dependente e maligna. Nestes indivíduos a prednisona pode então ser reduzida ou mesmo suspensa^{11,17}.

A anafilaxia idiopática pediátrica é um desafio clínico importante, uma vez que o diagnóstico preciso acoplado a uma terapêutica apropriada diminui sobremaneira a morbiletalidade^{16,20}. Na França a incidência de anafilaxia idiopática em crianças foi de 6,4%²¹. No noroeste da Inglaterra foram registrados 20 casos de anafilaxia idiopática dentro de um grupo de 172 pacientes, adultos e crianças, que apresentaram anafilaxia²². O diagnóstico da anafilaxia idiopática pode apresentar grandes dificuldades²³. Deve-se sempre afastar possíveis quadros psiquiátricos traduzidos por somatizações indiferenciadas²⁴. Variantes atípicas da anafilaxia idiopática também foram descritas, tais como: associação com infecção respiratória viral²⁵, ruborização²⁶, e fibrilação atrial²⁷.

Podemos também especular sobre a patogênese da anafilaxia idiopática com a participação de reações de hipersensibilidade imediata direcionadas contra os peptídeos autógenos, constituindo assim um modelo singular de autoimunidade. Pacientes com anafilaxia idiopática aguda apresentam maior percentagem de células CD3⁺HLA-DR⁺ quando comparados àqueles em remissão. Controles normais têm menor expressão destas células. Pacientes com anafilaxia idiopática aguda tratados com prednisona, bem como pacientes em remissão têm maior percentagem de células CD19⁺CD23⁺ quando comparados com os controles normais. Estes achados demonstram maior ativação dos linfócitos T nos episódios agudos da anafilaxia idiopática, o que poderia explicar a sua imunopatogênese e consequente resposta favorável à corticoterapia³. Deve-se também valorizar a ativação dos linfócitos B encontrada nos pacientes portadores de anafilaxia idiopática²⁸.

A anafilaxia idiopática é portanto uma doença imunológica grave, descrita há 23 anos e que só recentemente teve documentada as ativações linfocitárias T e B, que são traduzidas clinicamente na excelente resposta terapêutica observada com a prednisona. Provavelmente novos estudos contribuirão para o esclarecimento etiológico desta entidade misteriosa e potencialmente fatal.

Referências bibliográficas

1. Stricker WE, Anorve-Lopez E, Reed CE. Food skin testing in patients with idiopathic anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 1986;77:516-519.
2. Wong S, Yarnold PR, Yango C. Outcome of prophylactic therapy for idiopathic anaphylaxis. *Ann Intern Med*. 1991;114:133-136.
3. Grammer LC, Shaughnessy MA, Harris KE, Go-olsby CL. Lymphocyte subsets and activation markers in patients with acute episodes of idiopathic anaphylaxis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2000;85:368-371.
4. Bochner BS, Lichtenstein LM. Anaphylaxis. *N Engl J Med*. 1991;324:1785-1790.
5. Wong S, Dykewicz MS, Patterson R. Idiopathic anaphylaxis. *Arch Intern Med*. 1990;150:1323-1328.
6. Grammer LC. Potential mechanisms of idiopathic anaphylaxis. In: Patterson R, ed. *Idiopathic Anaphylaxis*. Providence RI: Oceanside Publishing. 1997:59-64.
7. Wiggins CA, Dykewicz MS, Patterson R. Idiopathic anaphylaxis: classification, evaluation and treatment of 123 patients. *J Allergy Clin Immunol*. 1988;82:849-855.
8. Orfan NA, Stoloff RS, Harris KE, Patterson R. Idiopathic anaphylaxis: total experience with 225 patients. *Allergy Proc*. 1992;1:35-43.
9. Patterson R. Idiopathic anaphylaxis. The evolution of a disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. 1999;17:425-428.
10. Lieberman P, Taylor WW. Recurrent idiopathic anaphylaxis. *Arch Intern Med*. 1979;139:1032-1034.
11. Patterson R, Fitzsimons EJ, Choy AC, Harris KE. Malignant and corticosteroid-dependent idiopathic anaphylaxis: successful responses to ketotifen. *Ann Allergy*

Asthma Immunol. 1997;79:138-144.

12. Patterson R, Hogan MB, Yarnold PR, Harris KE. Idiopathic anaphylaxis: an attempt to estimate the incidence in the United States. Arch Intern Med. 1995;155:869-871.
13. Krasnick J, Patterson R, Meyers GL. A fatality from idiopathic anaphylaxis. Ann Allergy Asthma Immunol. 1996;76:376-378.
14. Patterson R, Clayton DE, Booth BH. Fatal and near fatal idiopathic anaphylaxis. Allergy Proc. 1995;16:103-108.
15. Macy E. Progress towards an understanding of idiopathic anaphylaxis. Guest Editorial. Ann Allergy Asthma Immunol. 2000;85:332-333.
16. Hogan MB, Kelly MA, Wilson NW. Idiopathic anaphylaxis in children. Ann Allergy Asthma Immunol. 1998;81:140-142.
17. Ditto AM, Harris KE, Krasnick J, Miller MA, Patterson R. Idiopathic anaphylaxis: a series of 335 cases. Ann Allergy Asthma Immunol. 1996; 77:285-291.
18. Patterson R, Lieberman P. Idiopathic anaphylaxis: a purely internal reaction. Hosp Pract. 1996;31:47-51.
19. Patterson R, Harris KE. Idiopathic anaphylaxis. Allergy Asthma Proc. 1999;20:311-315.
20. Ditto AM, Krasnick J, Greenberger PA, Kelly KJ, McGrath K, Patterson R. Pediatric idiopathic anaphylaxis: experience with 22 patients. J Allergy Clin Immunol. 1997;100:320-326.
21. Marguet C, Couderc L, Blanc T, Amar R, Leloet C, Feray D, *et al.* Anaphylaxis in children and adolescents: apropos of 44 patients aged two months to 15 years. Arch Pediatr. 1999;6 Suppl 1:72S-78S.
22. Pumphrey RS, Stanworth SJ. The clinical spectrum of anaphylaxis in north-west England. Clin Exp Allergy. 1996;26:1364-1370.
23. Patterson R, Tripathi A, Saltoun C, Harris KE. Idiopathic anaphylaxis: variants as diagnostic and therapeutic problems. Allergy Asthma Proc. 2000; 21:141-144.
24. Choy AC, Patterson R, Patterson DR, Grammer LC, Greenberger PA, McGrath KG, *et al.* Undifferentiated somatoform idiopathic anaphylaxis: non-organic symptoms mimicking idiopathic anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol. 1995;96: 893-900.
25. Mazur N, Patterson R, Perlman D. A case of idiopathic anaphylaxis associated with respiratory infections. Ann Allergy Asthma Immunol. 1997;79: 546-548.
26. Metcalfe DD. Differential diagnosis of the patient with unexplained flushing/anaphylaxis. Allergy Asthma Proc. 2000;21:21-24.
27. Bourke J, Finucane J, O'Loughlin S. Idiopathic anaphylaxis. Ir Med J. 1997;90:62.
28. Hogan MB. Progress towards an understanding of idiopathic anaphylaxis. Guest Editorial. Ann Allergy Asthma Immunol. 2000;85:332-333.

Endereço para correspondência

Dr. Mario Geller
Rua Visconde de Pirajá, nº 303 cj. 603 – Ipanema
22410-001 Rio de Janeiro - RJ
Fax: 0XX-21-2287.4360
E-mail: gellerm@attglobal.net

[\[Home Page SBAI\]](#) [\[Índice Geral\]](#) [\[Índice do Fascículo\]](#)

A Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia é publicação oficial da Sociedade Brasileira de Alergia e Imunopatologia.
Copyright 2001- SBAI - Av. Prof. Ascendino Reis, 455 - São Paulo - SP - Brasil - CEP: 04027-000