

Dermatite autoimune à progesterona

Autoimmune progesterone dermatitis

Danilo Gois Gonçalves¹, Jorge Kalil¹, Pedro Giavina-Bianchi¹

RESUMO

A dermatite autoimune à progesterona (DAP) é uma reação autoimune à progesterona de origem endógena ou exógena, caracterizada por manifestações clínicas e mecanismos fisiopatológicos diversos. Doença complexa, subdiagnosticada e associada à alta morbidade. O diagnóstico de DAP baseia-se na associação de sintomas cíclicos ou induzidos por progesterona exógena, testes cutâneos e/ou de provocação à progesterona positivos, e resposta clínica à inibição da ovulação.

Descritores: Dermatite, autoimunidade, progesterona.

Acredita-se que a dermatite autoimune à progesterona (DAP) seja uma reação autoimune à progesterona de origem endógena ou exógena, caracterizada por lesões cutâneas cíclicas em cerca de 73% dos pacientes¹⁻³, geralmente durante a fase lútea do ciclo menstrual, quando os níveis de progesterona estão elevados em mulheres de idade fértil⁴. Os sintomas geralmente começam 3 a 10 dias antes da menstruação, e terminam normalmente até 3 dias após o início da menstruação, uma vez que os níveis de progesterona diminuem espontaneamente⁵⁻⁷. A idade média de início da sintomatologia é de 27,3 anos³. Mulheres ou mesmo homens que tomam progesterona sintética podem ser afetados, sendo que cerca de 45% dos pacientes foram previamente expostos^{1,3,5}. Algumas pacientes apresentam lesões cutâneas contínuas que pioram na fase lútea do ciclo menstrual³.

ABSTRACT

Autoimmune progesterone dermatitis (APD) is an autoimmune reaction to either endogenous or exogenous progesterone, characterized by diverse clinical manifestations and pathophysiological mechanisms. This complex disease is underdiagnosed and associated with high rates of morbidity. The diagnosis of APD is based on the association of cyclical symptoms or symptoms induced by exogenous progesterone, positive skin tests and/or the progesterone challenge test, as well as on clinical response to ovulation inhibition.

Keywords: Dermatitis, autoimmunity, progesterone.

A urticária e o angioedema são as manifestações mais comuns da DAP. No entanto, a apresentação clínica varia e também pode incluir anafilaxia, eczema, pompholyx, lesões morbiliformes, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, reações vesiculobolhosas, lesões mucosas, erupções papulovesiculares ou papulopustulares, eritema anular centrífugo, erupções fixas, púrpura e prurido vulvovaginal^{4-6,8-10} (Tabelas 1 e 2). Além disso, um paciente pode ter mais de um tipo de lesão cutânea^{11,12}.

A patogênese não está clara, e vários mecanismos provavelmente estão envolvidos. Uma hipótese consiste em hipersensibilidades de tipo I, III e IV após uma provável exposição anterior à progesterona, como evidenciado por testes cutâneos com progesterona positivos (teste intradérmico positivo após 15 a 20 minutos, 6 a 8 horas ou 48 a 72 horas, respectivamente)¹³. Pacientes com DAP com anti-

1. Disciplina de Imunologia Clínica e Alergia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP) - São Paulo, SP, Brasil.

corpos IgE contra progesterona foram relatados¹¹. Em alguns casos, foram encontrados anticorpos IgG específicos para progesterona, que sugerem uma base autoimune⁵. Em poucos casos, os achados histológicos cutâneos mostram imunofluorescência direta positiva, o que indica deposição de imuno-complexos⁴. A doença pode ficar latente em algumas mulheres grávidas, uma vez que a gravidez “imita” um processo de dessensibilização¹². No entanto, a DAP pode ocorrer durante a gestação³. Foram relatados casos familiares raros¹³.

Tabela 1

Apresentações clínicas da dermatite autoimune por progesterona

Morfologia	Pacientes (n = 89)
Urticária	43
Erupções vesicobolhosas	15
Eritema multiforme	10
Eczema	9
Erupções maculopapulares	8
Púrpura/Petéquiias	2
Erupção fixa	1
Estomatite	1

Adaptado de Nguyen & Razzaque, 2016³.

Pouco se sabe sobre o papel da progesterona na urticária. Um estudo mostrou que 10% das mulheres com urticária espontânea crônica relatam agravamento com contracepção oral, o que não foi evidenciado em mulheres com angioedema histaminérgico isolado¹⁴. Os hormônios sexuais modulam as funções

Tabela 2

Sintomas associados com a dermatite autoimune por progesterona

Sintomas	Pacientes (n = 89)
Prurido	37
Dispneia	12
Angioedema	5
Dor/Queimação	3
Diarreia/Perda de peso	1
Ausência de sintomas mencionados	31

Adaptado de Nguyen & Razzaque, 2016³.

imune e inflamatória das células¹². Os mastócitos humanos expressam receptores de progesterona, que podem ter um efeito direto de liberação de histamina⁵. Um estudo evidenciou uma expressão aumentada de angiogenina em pele lesional de pacientes com DAP, tipicamente encontrada em células de papila dérmica humana, que também expressam receptores de progesterona¹⁵. O receptor de vitamina D (VDR) é induzido pela progesterona em células T e promove regulação imunológica mediante a supressão de células Th1 produtoras de interferon e de células Th17 produtoras de interleucina-17¹⁶. Isso pode justificar DAP latente em algumas mulheres grávidas e após um processo de dessensibilização.

O diagnóstico de DAP baseia-se na associação de sintomas cíclicos ou induzidos pela progesterona, teste de hipersensibilidade à progesterona positivo e resposta clínica à inibição da ovulação. Os critérios de diagnóstico foram propostos por Warin: lesões cíclicas recorrentes e relacionadas ao ciclo menstrual, teste cutâneo intradérmico com progesterona positivo (Figura 1), ou outro teste que comprove hipersensibilidade e cessação das lesões pela inibição da ovulação^{17,18}. Há experiência na realização de



Figura 1

Teste intradérmico mostrando controle negativo (superior) e teste positivo com acetato de medroxiprogesterona 0,5 mg/mL com formação de enduração (12 x 8 mm). Pápula inicial de 4 x 4 mm não representada na figura

teste intradérmico com 0,03 mL a 0,05 mL de acetato de medroxiprogesterona a 0,5 mg/mL e 5 mg/mL e provocação oral com 75 µg de desogestrel em 4 doses divididas (10%, 20%, 30% e 40%)¹⁹ (Tabela 3 e Figura 2). Outros testes de hipersensibilidade são a detecção de anticorpos anti-progesterona por imunofluorescência indireta, *prick test* com progesterona, *patch test* com progesterona, teste de ativação de basófilos com progesterona e produção de interferon-gama por células sensibilizadas à progesterona, por ELISpot^{3,13}. Outros testes de provocação foram realizados com acetato de medroxiprogesterona intramuscular e progesterona vaginal^{13,20}.

As alterações histopatológicas são inespecíficas, e o achado histológico mais comum relatado foi infiltrado inflamatório perivascular, sendo visto em 72% dos casos^{4,15}. Além disso, infiltrado inflamatório

não específico ou intersticial foi descrito em 31% dos casos, com 41% com componente eosinofílico e 21% com componente neutrofílico misturado com o infiltrado linfocítico predominante^{4,18}. A dermatite de interface foi o segundo achado mais comum, com 36% apresentando dermatite de interface de grau leve a intenso⁴ (Tabela 4).

As modalidades de tratamento geralmente visam inibir a secreção de progesterona endógena pela supressão da ovulação, uma vez que a terapia anti-histamínica e os corticosteroides tópicos são geralmente infrutíferos e são necessárias altas doses de corticosteroides sistêmicos para suprimir os sintomas^{1,6,9,13}. Os contraceptivos orais e os estrogênios conjugados têm eficácia limitada^{1,9}. Já foi utilizado o estrogênio conjugado 0,625-1,25 mg/dia em um ciclo de 21 dias²⁰. Os agonistas do hormônio



Figura 2

Pápula de aproximadamente 3 mm de diâmetro em face anterior do antebraço esquerdo após 6,5 horas do início do teste de provocação com desogestrel 75 µg

Tabela 3

Protocolo de provocação oral com desogestrel 75 µg

Passo	Dose (µg)	Dose acumulada (µg)	Intervalo de tempo (min)
1	7,5	7,5	20
2	15	22,5	20
3	22,5	45	20
4	30	75	20

Tabela 4

Achados histológicos na dermatite autoimune por progesterona

Achados histológicos cutâneos	Pacientes (n = 39)
Infiltrado inflamatório perivascular	28 (72%)
Presença de eosinófilos	16 (41%)
Dermatite de interface	14 (36%)
Infiltrado inflamatório intersticial e não específico	12 (31%)
Presença de neutrófilos	8 (21%)
Espongiose	7 (18%)
Edema	7 (18%)
Incotinência pigmentar	4 (10%)
Hemácias extravasadas	2 (5%)
Imunofluorescência direta positiva	2 (5%)

Adaptado de James T et al., 2017⁴.

de liberação de gonadotropina (isto é, buserelina e triptorelina) foram usados com sucesso^{1,9}, uma vez que os análogos do hormônio liberador do hormônio luteinizante (LHRH) suprimem a ovulação através da ocupação contínua de receptores de LHRH²⁰. O danazol tem sido utilizado como profilaxia a uma dose de 200 mg duas vezes por dia, com início 3 dias antes da menstruação e continuando por 3 dias depois, mas podem desencadear efeitos adversos, como a hepatopatia e o hiperandrogenismo^{13,20}. O tamoxifeno tem sido utilizado para suprimir a ovulação na DAP, numa dose de 10 mg duas vezes ao dia; no entanto,

os efeitos da desmineralização óssea limitam o seu uso em longo prazo²⁰. Outros agentes terapêuticos, como azatioprina, hidroxicloroquina, dapsona ou ciclosporina, também foram descritos. No entanto, eles podem ser ineficazes ou ter efeitos colaterais significativos^{1,9,20}. Para casos refratários a tratamentos clínicos, a ooforectomia bilateral pode ser considerada um tratamento definitivo^{1,6}. Para pacientes que devem usar progesterona como tratamento para outros fins, como a fertilização *in vitro* ou a hemorragia uterina, um protocolo de dessensibilização de progesterona pode ser tentado⁵ (Tabelas 5 e 6).

Tabela 5

Protocolo de dessensibilização com progesterona via oral

Passo	Dose da cápsula oral (µg)	Nº de cápsulas	Dose total (µg)	Intervalo de tempo (min)
<i>Protocolo oral em 7 passos</i>				
1	1	1	1	30
2	1	2	2	30
3	1	5	5	30
4	10	1	10	30
5	10	2	20	30
6	10	5	50	30
7	100	1	100	30

Adaptado de Prieto-Garcia A et al., 2011⁵.

Tabela 6

Protocolos de dessensibilização com progesterona via vaginal

Passo	Dose do supositório vaginal (mg)	N° de supositórios	Dose total (mg)	Intervalo de tempo (min)
Protocolo vaginal em 8 passos				
1	0,05	1	0,05	20
2	0,05	2	0,1	20
3	0,5	1	0,5	20
4	0,5	2	1	20
5	5	1	5	20
6	5	2	10	20
7	50	1	50	20
8	50	2	100	20
Protocolo vaginal em 10 passos				
1	0,1	1	0,1	20
2	0,1	2	0,2	20
3	0,1	5	0,5	20
4	1	1	1	20
5	1	2	2	20
6	1	5	5	20
7	10	1	10	20
8	10	2	20	20
9	10	5	50	20
10	10	2	20	20

O veículo pode ser a glicerina. No protocolo em 10 passos, a dose inicial é de 5 a 100 vezes menor que a concentração com a qual o teste cutâneo é positivo. A dose é aumentada em 2 a 5 vezes até a dose de 100 µg, a qual é mantida 3 vezes ao dia a partir do dia seguinte.

Adaptado de Prieto-Garcia A et al., 2011⁵.

Referências

- Özmen I, Aktürk E. Autoimmune progesterone dermatitis presenting with purpura. *Cutis*. 2016;98(5):E12-E13.
- Toms-Whittle LM, John LH, Griffiths DJ, Buckley DA. Autoimmune progesterone dermatitis: a diagnosis easily missed. *Clin Exp Dermatol*. 2011;36(4):378-80.
- Nguyen T, Razzaque Ahmed A. Autoimmune progesterone dermatitis: Update and insights. *Autoimmun Rev*. 2016;15(2):191-7.
- James T, Ghaferi J, LaFond A. The histopathologic features of autoimmune progesterone dermatitis. *J Cutan Pathol*. 2017;44(1):70-4.
- Prieto-Garcia A, Sloane DE, Gargiulo AR, Feldweg AM, Castells M. Autoimmune progesterone dermatitis: clinical presentation and management with progesterone desensitization for successful in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2011;95(3):1121.e9-13.
- Kaygusuz I, Gumus II, Sarifakioglu E, Eser A, Bozkurt B, Kafali H. Autoimmune progesterone dermatitis. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2014;53(3):420-2.
- Hacinecipo lu F, Benar H, Gönül M, Okçu Heper A. A case of autoimmune progesterone dermatitis characterized by grouped small vesicles. *Clin Exp Dermatol*. 2016;41(6):681-2.
- Grunnet KM, Powell KS, Miller IA, Davis LS. Autoimmune progesterone dermatitis manifesting as mucosal erythema multiforme in the setting of HIV infection. *JAAD Case Rep*. 2017;3(1):22-4.
- Salman A, Ergun T. Autoimmune progesterone dermatitis mimicking fixed drug eruption. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2017;15(2):219-20.
- Fournier JB. Resolution of autoimmune progesterone dermatitis after treatment with oral contraceptives. *JAAD Case Rep*. 2015;1(5):319-20.

11. Honda T, Kabashima K, Fujii Y, Katoh M, Miyachi Y. Autoimmune progesterone dermatitis that changed its clinical manifestation from anaphylaxis to fixed drug eruption-like erythema. *J Dermatol*. 2014;41(5):447-8.
12. Camões S, Sampaio J, Rocha J, Tiago P, Lopes C. Autoimmune progesterone dermatitis: case report of an unexpected treatment reaction. *Australas J Dermatol*. 2017 Aug;58(3):e132-e134.
13. Lahmam Bennani Z, El Fekih N, Baccouche D, Khaled A, Zaglaoui F, Fazaa B. Autoimmune progesterone dermatitis. *Ann Dermatol Venereol*. 2012;139(12):832-5.
14. Amsler E, Augey F, Soria A, Boccon-Gibod I, Doutre MS, Mathelier-Fusade P, et al. Chronic urticaria and hormones: is there a link? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(9):1527-30.
15. Poffet F, Abraham S, Taramarçaz P, Fontao L, Borradori L. Autoimmune progesterone dermatitis: potential role of cutaneous angiogenin expression? *Dermatology*. 2011;223(1):32-5.
16. Kim CH. A functional relay from progesterone to vitamin D in the immune system. *DNA Cell Biol*. 2015;34(6):379-82.
17. Warin AP. Case 2. Diagnosis: erythema multiforme as a presentation of autoimmune progesterone dermatitis. *Clin Exp Dermatol*. 2001;26(1):107-8.
18. Lee MK, Lee WY, Yong SJ, Shin KC, Lee SN, Lee SJ, et al. A case of autoimmune progesterone dermatitis misdiagnosed as allergic contact dermatitis. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2011;3(2):141-4.
19. Gonçalves DG, Oliveira M, Yonekura C, Pedroso NF, Garro LS, Aun MV, et al. Dermatite autoimune por progesterona (Anais do XLIII Congresso Brasileiro de Alergia e Imunologia, 2016, Curitiba). *Braz J Allergy Immunol*. 2016;3(4):190.
20. Le K, Wood G. A case of autoimmune progesterone dermatitis diagnosed by progesterone pessary. *Australas J Dermatol*. 2011;52(2):139-41.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Correspondência:
Danilo Gois Gonçalves
E-mail: dangoisg@hotmail.com