

DR(E)SS AO ABACAVIR CONFIRMADO POR TESTES EPICUTÂNEOS

Leonor Ramos^{1,#}, M.M. Brites^{2,#}, J. Oliveira^{3,*}, Margarida Gonçalo^{4,#,§}

¹Interna do Internato Complementar de Dermatologia e Venereologia/Resident, Dermatology and Venereology

²Assistente Hospitalar de Dermatologia e Venereologia/Consultant, Dermatology and Venereology

³Assistente Graduado de Infeciologia/Graduated Consultant, Infeciology

⁴Chefe de Serviço Hospitalar de Dermatologia e Venereologia/Consultant Chief, Dermatology and Venereology

[#]Serviço de Dermatologia e Venereologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal

^{*}Serviço de Doenças Infecciosas, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal

[§]Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

RESUMO – A reacção de hipersensibilidade (HS) ao abacavir é uma doença sistémica, potencialmente fatal, que ocorre em 2-9% dos doentes expostos. Inicia-se nas primeiras 6 semanas de tratamento e assemelha-se clinicamente ao DRESS, no entanto, sem eosinofilia.

A relação desta reacção com o HLA-B*5701 foi definitivamente comprovada quando os casos imputáveis ao abacavir foram confirmados com um teste epicutâneo (TE) positivo. O HLA-B*5701 foi considerado um indicador excelente de HS ao abacavir, com um valor preditivo positivo da ordem dos 55%, pelo que actualmente se recomenda a sua pesquisa antes de iniciar qualquer esquema de tratamento com este fármaco.

Relata-se um caso de HS ao abacavir, lembrando a sua semelhança clínica com o DRESS e realçando as suas diferenças, bem como a importância da fenotipagem HLA antes de iniciar o tratamento e a utilidade dos TE, tanto na confirmação da etiologia da reacção imunológica como no estudo dos mecanismos efectores.

PALAVRAS-CHAVE – Abacavir; Antígenos HLA-B; Síndrome de hipersensibilidade a medicamentos; Testes epicutâneos.

DR(E)SS TO ABACAVIR CONFIRMED BY PATCH TESTS

ABSTRACT – Abacavir hypersensitivity is a potentially fatal systemic adverse reaction that occurs in 2-9% of exposed patients. Symptoms appear during the first 6 weeks of therapy and are similar to DRESS although usually there is no eosinophilia.

Studies have confirmed a positive relation with HLA-B*5701, particularly when only cases confirmed by a positive epicutaneous patch test were considered. This HLA allele is now considered an excellent predictor of abacavir hypersensitivity reaction (55% positive predictive value) and it is mandatory to perform a genetic screening before initiating any HIV treatment with abacavir.

We report a case of abacavir hypersensitivity reaction, reminding its clinical resemblance with DRESS and pointing out the differences between these two entities, as well as highlighting the importance of HLA phenotyping before beginning treatment with abacavir and the utility of the patch test in confirming this immunologic reaction and studying its effector mechanisms.

KEY-WORDS – Abacavir; Drug hypersensitivity syndrome; HLA-B antigens; Patch tests.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

No conflicts of interest.

Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

Caso Clínico

No sponsorship or scholarship granted.

Direito à privacidade e consentimento escrito / Privacy policy and informed consent: Os autores declaram que pediram consentimento ao doente para usar as imagens no artigo. *The authors declare that the patient gave written informed consent for the use of its photos in this article.*

Recebido/Received - Junho/June 2014; Aceite/Accepted – Julho/July 2014

Por decisão dos autores, este artigo não foi redigido de acordo com os termos do novo Acordo Ortográfico.

Correspondência:

Dr.ª Leonor Ramos

Serviço de Dermatologia e Venereologia
Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
Avenida Bissaya Barreto, Praceta Prof. Mota Pinto
3000-075 Coimbra, Portugal
Tel.: +351 239400400
Fax: +351 239400490

INTRODUÇÃO

O abacavir é um análogo da guanósina que actua inibindo a transcriptase reversa do VIH. O seu uso no tratamento da infecção pelo VIH está aprovado desde 1998¹.

A reacção de hipersensibilidade (RHS) ao abacavir é uma doença multi-orgânica que ocorre em cerca de 2-9% dos doentes VIH positivos que iniciam este tratamento^{2,3}, e é a causa mais frequente de interrupção do fármaco. Os sintomas surgem habitualmente 8 a 11 dias após o início do tratamento², sendo que, em mais de 90% dos casos, o quadro clínico se desenvolve nas primeiras 6 semanas de tratamento⁴.

A RHS ao abacavir inicia-se por um quadro relativamente inespecífico, semelhante a um síndrome gripal, com temperaturas febris, mal-estar, cefaleias, mialgias e artralgias, exantema discreto (pode estar ausente em cerca de 30% dos casos)⁵, sintomas respiratórios e sintomas gastro-intestinais (náuseas, vómitos e dejectões diarreicas). Estes últimos podem ser utilizados no diagnóstico diferencial com infecção por *influenza*, por serem mais frequentes na RHS ao abacavir⁶. Ao contrário do DRESS, a eosinofilia e hepatite são pouco frequentes. Há tipicamente um agravamento dos sintomas e progressão do quadro com cada toma de abacavir, sendo contudo rápida a resolução do quadro clínico após a suspensão terapêutica. É essencial o diagnóstico precoce e a interrupção imediata do fármaco, bem como a sua evicção permanente, pois uma reacção potencialmente fatal pode ocorrer com a sua reintrodução^{2,4}.

A patogénese da RHS ao abacavir tem sido progressivamente esclarecida, havendo dados que suportam

uma etiologia multifactorial, com combinação de factores metabólicos, virusais, imunológicos e genéticos, particularmente com o HLA-B*57:01^{7,8}.

A associação entre o sistema HLA e determinadas patologias é já reconhecida (de que são exemplo a espondilite anquilosante, doença inflamatória intestinal e doença celíaca). Estudos recentes estabeleceram também relação entre determinados alelos HLA e reacções de hipersensibilidade a fármacos, nomeadamente à carbamazepina, alopurinol e abacavir^{9,10}. Desde 2002 que está demonstrada a associação entre RHS ao abacavir e 3 marcadores genéticos: HLA-B*57:01, HLA-DR7 e HLA-DQ3. A presença dos 3 tem um valor preditivo positivo (VPP) de 100% e valor preditivo negativo (VPN) de 97%². Dados posteriores revelaram que o alelo HLA-B*57:01 (pertencente ao MHC classe I) é por si só um excelente indicador da RHS ao abacavir, com um VPP de 55% e VPN de 100%¹. Considera-se actualmente que, para haver RHS ao abacavir, é necessária (mas não suficiente) positividade para o HLA-B*57:01. Ao permitir a identificação de pacientes de risco, o *screening* genético reduziu significativamente a incidência de RHS ao abacavir pelo que actualmente se preconiza a sua realização antes de iniciar qualquer esquema de tratamento que contenha este fármaco^{4,11}.

Actualmente está bem estudada a ligação do abacavir a aminoácidos da goteira antigénica do HLA-B*57:01, que se torna absolutamente necessária para o posterior reconhecimento do conjunto pelo TCR do linfócito CD8+¹². Estudos celulares demonstraram respostas exuberantes com produção de factor de necrose tumoral α (TNF- α) e interferão γ (IFN γ) bem como proliferação de células CD8+ *ex vivo* após exposição ao

Caso Clínico

abacavir. Estes dados sustentam a hipótese de a RHS ao abacavir se tratar de uma patologia mediada por linfócitos CD8⁺^{11,11,13}.

A pedra angular do tratamento desta patologia é a suspensão do abacavir, constatando-se uma melhoria clínica rápida em 72 horas. Apesar de não haver eficácia terapêutica comprovada, são habitualmente adoptadas medidas de suporte com antipiréticos e anti-histamínicos¹¹. A utilidade da corticoterapia oral na prevenção de reacções de HS ao abacavir e outros anti-retrovirais não está demonstrada, pelo que não se recomenda a sua utilização¹⁴.

Tendo em consideração que o sobrediagnóstico desta RHS pode limitar a utilização de um fármaco potencialmente útil no tratamento do VIH, é fundamental que se façam esforços para um diagnóstico seguro e exacto. Neste contexto, os testes epicutâneos (TE), apesar das limitações no âmbito das reacções adversas a fármacos, ganharam importância já que confirmam não só a natureza causal da reacção (estes doentes iniciam simultaneamente múltiplos fármacos e é muitas vezes difícil estabelecer imputabilidade)¹⁵, mas também a natureza imunológica da RHS.

Os TE consistem na aplicação de abacavir em diferentes concentrações e veículos na pele sã do dorso. O fármaco penetra na epiderme e é apresentado como hapteno às células apresentadoras de antigénios, desencadeando uma resposta local mediada por linfócitos CD8⁺ (MHC I) ou por células CD4⁺ (MHC II). Ao permitirem uma reexposição local e controlada, os TE fornecem uma alternativa à reexposição sistémica. Um TE negativo não permite, no entanto, a exclusão de imputabilidade do fármaco suspeito¹⁶. Os testes de transformação linfocitária (TTL) apesar de utilizados para alguns fármacos (abacavir, nevirapina, cotrimoxazol), não estão aprovados como teste fidedigno de diagnóstico na prática clínica diária.

A morbi-mortalidade associada à RHS ao abacavir ocorre na reexposição ao fármaco, com reacções potencialmente graves e mortais^{2,4}. Por esse motivo, na suspeita de HS ao abacavir (mesmo com HLA-B*57:01 e TE negativos), está contra-indicada a introdução de esquemas terapêuticos contendo abacavir⁹.

CASO CLÍNICO

Um doente do sexo masculino de 46 anos de idade recorreu ao serviço de urgência por exantema maculo-papuloso generalizado, discretamente pruriginoso, com início a nível da face e tronco e posterior

progressão para os membros inferiores com 2 dias de evolução. Apresentava mal-estar geral, com temperaturas febris (máximo 39,6°C), náuseas e dejectões diarreicas (em número não especificado), sem sangue, muco ou pús. Tratava-se de um doente com infecção VIH conhecida há 8 meses, sem outros antecedentes de relevo, que havia iniciado terapêutica anti-retroviral tripla com lamivudina, abacavir e efavirenz 10 dias antes do início do quadro. O exame objectivo, além do exantema descrito, era normal, não se verificando a presença de adenopatias. Do ponto de vista analítico verificava-se leucopenia (leucócitos 3,1G/L), sem eosinofilia ou presença de linfócitos atípicos, e uma trombocitopenia (87000/ μ L); na bioquímica registava-se deterioração da função renal (azoto ureico 36mg/dl e creatinina 1,36mg/dl), elevação das enzimas hepáticas (TGO 111U/L, TGP 86U/L, GGT 72U/L e LDH 725U/L) e da PCR (14,8mg/dl).

O quadro foi interpretado como uma reacção de HS aos antiretrovirais (abacavir/efavirenz?), pelo que se suspendeu a terapia antiretroviral em curso. Iniciou-se hidratação endovenosa e corticoterapia oral com metilprednisolona na dose de 0,5mg/kg/dia, seguida de um desmame lento. Houve melhoria clínica rápida em cerca de 48 horas, com descamação generalizada (Fig. 1) embora as alterações analíticas tivessem tido uma regressão mais lenta, com normalização dos valores em 2 semanas.



Fig 1 - Exantema maculoso discreto, com descamação generalizada 48h após a suspensão do abacavir.

Caso Clínico

A fenotipagem HLA, realizada previamente mas ainda não disponível à data de necessidade imperiosa de início da terapêutica antiretroviral, revelou positividade para o HLA-B*57:01. Serologias realizadas no decurso da fase aguda do quadro clínico não revelaram reactivação do CMV ou HHV6.

Quatro meses após a resolução do quadro clínico realizaram-se testes epicutâneos (Finn chambers) com a Série Padrão do Grupo Português de Dermatologia



Fig 2 - Testes epicutâneos (leitura em D2), com positividade ao abacavir 10% vas (+++), com eritema, infiltração, vesiculação e esboço de bolha.

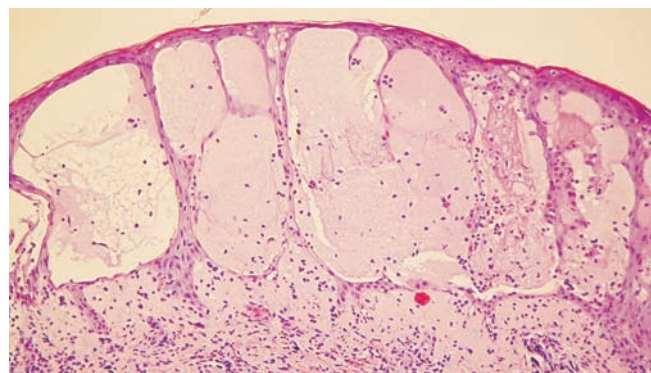


Fig 3 - Biópsia do TE revelando múltiplas vesículas intraepidérmicas e infiltrado dermo-epidérmico linfocitário.

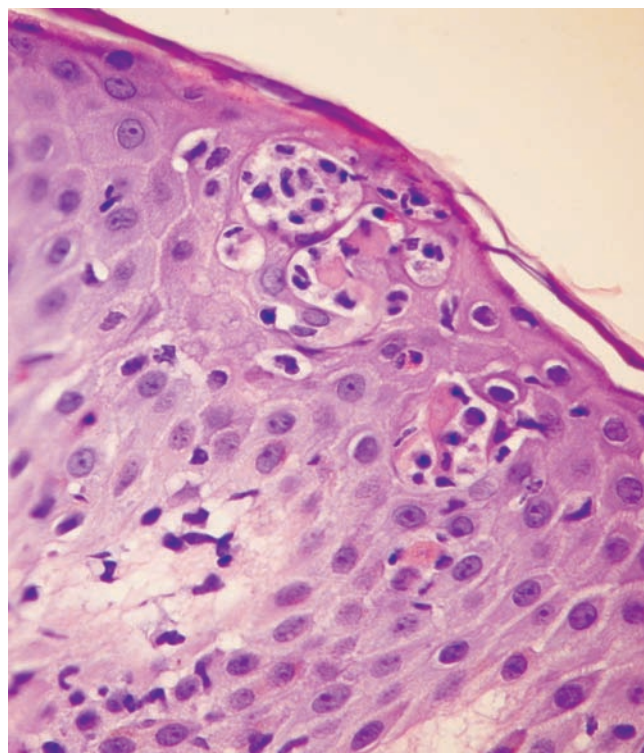


Fig 4 - Biópsia do TE mostrando degenerescência hidrópica da membrana basal e linfócitos agrupados em tecas na região subcórnea.

de Contacto, antivíricos tópicos e abacavir (Ziagen® comp) 10% em H₂O e vaselina, com leitura às 48 e 72 horas. Obteve-se positividade intensa (3+) ao abacavir em ambos os veículos, com esboço de bolha, consolidando a hipótese de HS ao abacavir (Fig. 2).

A biópsia do patch test revelou vesículas intra-epidérmicas, com infiltrado dermo-epidérmico linfocitário, degenerescência hidrópica da membrana basal e linfócitos agrupados em tecas na região subcórnea, alterações compatíveis com toxidermia (Fig.s 3 e 4). A imunohistoquímica da peça de biópsia mostrou que o infiltrado de células inflamatórias era constituído por células CD8+ (Fig. 5), com negatividade para CD4 (Fig. 6) e CD56, sustentando a hipótese de a reacção ser efectivamente mediada por linfócitos CD8+. Havia marcação discreta com granzima B.

DISCUSSÃO

Apresentamos um caso típico e actualmente raro de RHS ao abacavir. Realçamos a semelhança com DRESS, com o seu rebate do ponto de vista sistémico

Caso Clínico

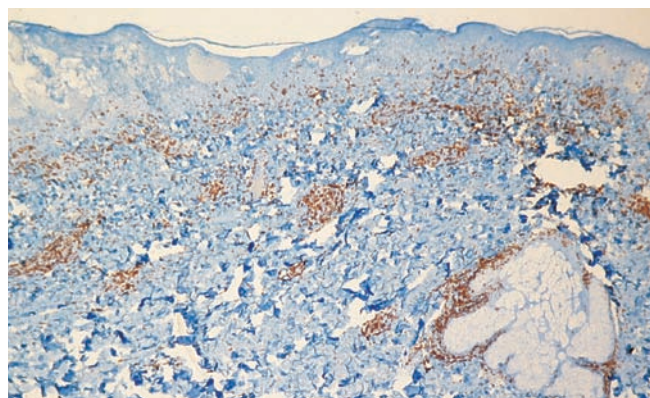


Fig 5 - Marcação imunohistoquímica por CD8, revelando células CD8+ a nível dermo-epidérmico e peri-anaxial.

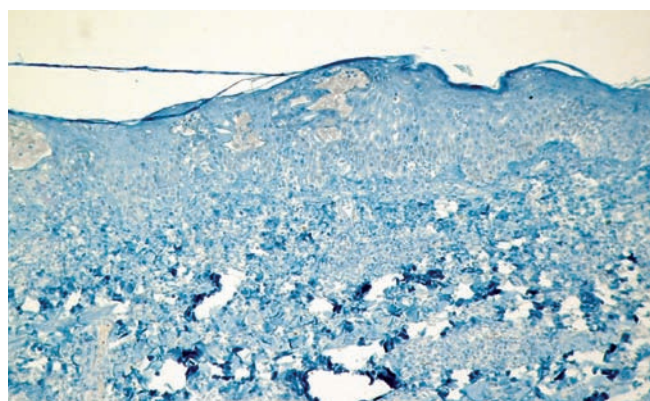


Fig 6 - A marcação imunohistoquímica da peça de biópsia do TE revelou negatividade para a marcação por CD4.

(atingimento renal e hepático, alterações do hemograma), e salientamos as diferenças entre as 2 entidades, nomeadamente o início precoce do quadro (10 dias após o início do tratamento), a ausência de eosinofilia e linfadenopatias, o atingimento gastro-intestinal, bem como a resposta clínica rápida (em 48 horas) à suspensão do fármaco.

Os testes epicutâneos revelaram-se fundamentais na confirmação da suspeita clínica do diagnóstico, permitindo a destriça entre os fármacos suspeitos que o doente havia iniciado simultaneamente. O abacavir, à semelhança da carbamazepina, é um dos fármacos em que o teste epicutâneo é frequentemente positivo, representando um útil meio complementar para o diagnóstico dos exantemas medicamentosos, incluindo o DRESS¹⁶⁻¹⁸.

A análise histoquímica da biópsia do *patch test* mostrou positividade para células CD8+ sustentando o mecanismo imune da RHS e confirmando as teorias

actuais de que esta RHS (à semelhança do Síndrome de Stevens-Johnson e Necrólise Epidérmica Tóxica) é mediada por linfócitos CD8+ e seu equipamento citotóxico (perforin, granzima B e granulicina)^{19,20}.

Com a descoberta da associação entre reacções de HS a fármacos e alelos HLA específicos surgiu a esperança de, recorrendo ao *screening* farmacogenético, se poderem prever e prevenir reacções farmacológicas adversas graves, até agora consideradas aleatórias e imprevisíveis^{1,9}. No caso específico do abacavir, os benefícios da fenotipagem HLA são indiscutíveis: antes da instituição do *screening* HLA-B*57:01, a RHS era diagnosticada clinicamente em 6-12% dos doentes, uma percentagem superior ao número real de casos. O *screening* sistemático deste alelo veio não só eliminar quase por completo as RHS imunologicamente mediadas, mas também reduzir o número de diagnósticos clínicos incorrectos que acabavam por limitar as opções relativas à terapia anti-retroviral⁹.

A farmacogenética pode oferecer uma estratégia promissora ao melhorar a segurança e eficácia da terapia medicamentosa²¹. O caso da RHS ao abacavir espelha a necessidade crescente de estabelecer pontes entre a investigação básica e a prática clínica, apostando na chamada investigação de translação. O conhecimento profundo e acurado dos mecanismos fisiopatológicos da doença vai permitir a elaboração de estratégias terapêuticas cada vez mais eficazes, com claro benefício para o indivíduo doente.

REFERÊNCIAS

1. Phillipis EJ, Mallal SA. Pharmacogenetics of drug hypersensitivity. *Pharmacogenomics*. 2010; 11(7):973-87.
2. HIV web study [homepage na Internet]. Washington: Northwest AIDS Education and Training Center and the University of Washington; 2012. [consultado 2014 Junho 8]. Disponível em: <http://depts.washington.edu/hiv aids/arvae/case1/discussion.html>.
3. Russo CD, Lisi L, Lofaro A, Giambenedetto S, Federico B, Madeddu G, et al. Novel sensitive, specific and rapid pharmacogenomic test for the prediction of abacavir hypersensitivity reaction: HLA-B*57:01 detection by real-time PCR. *Pharmacogenomics*. 2011; 12(4):567-6.
4. Ma JD, Lee KC, Kuo GM. HLA-B*5701 testing to predict abacavir hypersensitivity. *PLoS Curr*. 2010; 2:RRN1203.

Caso Clínico

5. Shear NH, Milpied B, Bruynzeel DP, Phillips EJ. A review of drug patch testing and implications for HIV clinicians. *AIDS*. 2008; 22, (9):999-1007.
6. Keiser P, Nassar N, Skiest D, Andrews C, Yazdani B, White A, et al. Comparison of symptoms of influenza A with abacavir-associated hypersensitivity reaction. *Int J STD & AIDS*. 2003; 14:478-81.
7. Phillips E, Mallal S. Successful translation of pharmacogenetics into the clinic: the abacavir example. *Mol Diagn Ther*, 2009; 13:1-9.
8. Karlin E, Phillips E. Genotyping for severe drug hypersensitivity. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2014; 14(3):418.
9. Profaizer T, Eckels D. HLA alleles and drug hypersensitivity reactions. *Int J Immunogenet*. 2012;39(2):99-105.
10. Gonçalves M, Coutinho I, Teixeira V, Gameiro A, Brites M, Nunes R, et al. HLA-B*58:01 is a risk factor for allopurinol induced DRESS and SJS/TEN in a Portuguese population. *Br J Dermatol*. 2013; 169:660-5.
11. Chaponda M, Pirmohamed M. Hypersensitivity reactions to HIV therapy. *Br J Clin Pharmacol*. 2011; 71(5):659-71.
12. Phillips E, Wong G, Kaul R, Shahabi K, Nolan D, Knowles S, et al. Clinical and immunogenetic correlates of abacavir hypersensitivity. *AIDS*. 2005; 19:979-87.
13. Bell C, Faulkner L, Martinsson K, Farrell J, Alfirevic A, Tugwood J, et al. T-cells from HLA-B*57:01 + human subjects are activated with abacavir through two independent pathways and induce cell death by multiple mechanisms. *Chem Res Toxicol*. 2013; 26(5):758-66.
14. Wit FW, Wood R, Horban A, Beniowski M, Schmidt RE, Gray G, et al. Prednisolone does not prevent hypersensitivity reactions in antiretroviral drug regimens containing abacavir with or without nevirapine. *AIDS*. 2001; 15(18):2423-9.
15. Phillips EJ, Sullivan JR, Knowles SR, Shear NH. Utility of patch testing in patients with hypersensitivity syndromes associated with abacavir. *AIDS*. 2002; 16(16):2223-5.
16. Barbaud A, Gonçalves M, Bircher A, Bruynzeel D. Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Contact Dermatitis*. 2001;45:321-8.
17. Santiago F, Gonçalves M, Vieira R, Coelho S, Figueiredo A. Epicutaneous patch testing in drug hypersensitivity syndrome (DRESS). *Contact Dermatitis*. 2010; 62(1):47-53.
18. Barbaud A, Collet E, Milpied B, Assier H, Staumont D, Avenel-Audran M, et al. A multicenter study to determine the value and safety of drug patch tests for the three main classes of severe cutaneous adverse drug reactions. *Br J Dermatol*. 2013; 168(3):555-62.
19. Schwartz R, McDonough PH, Lee BW. Toxic epidermal necrolysis: Part I. Introduction, history, classification, clinical features, systemic manifestations, etiology, and immunopathogenesis. *J Am Acad Dermatol*. 2013; 69(2), 173.e1-13.
20. Hashizume H. Recent progress of elucidating the mechanisms of drug hypersensitivity. *Asia Pacific Allergy*. 2012; 2:203-9.
21. Haga SB, Burke W. Practical Ethics: Establishing a pathway to benefit for pharmacogenomics tests. *Clin Pharmacol Ther*. 2011; 90(1):25-7.