

Urticária e angiodema associados a fator estimulador das colônias de granulócitos e macrófagos recombinante humano (rhuGM-CSF) em portador de melanoma metastático*

*Urticaria and angiodema following subcutaneous injection of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (rhuGM-CSF) in a patient with metastatic melanoma**

Mario Geller¹

Priscila Geler Wolff²

Resumo: É apresentado um caso de melanoma metastático controlado há seis meses com o fator estimulador das colônias de granulócitos e macrófagos recombinante humano (rhuGM-CSF), administrado periodicamente por via subcutânea. Os autores descrevem, pela primeira vez no Brasil, a presença de urticária gigante e angioedema associados a essa bioquimioterapia imunoestimulatória, tendo controlado essas reações adversas com o emprego de um esquema clássico antialérgico preventivo composto de dexclorfeniramina e prednisona. Epinefrina auto-injetora tornou-se disponível durante a administração do rhuGM-CSF. Palavras-chave: Edema angioneurótico; Hipersensibilidade; Imunomodulador; Melanoma; Urticária

Abstract: A case of metastatic melanoma controlled for the last six months using periodic subcutaneous injection of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (rhuGM-CSF) is presented. To our knowledge, it is the first time in Brazil that urticaria and angioedema associated with this treatment are reported. The classical combination of dexchlorpheniramine and prednisone was able to prevent these adverse reactions. Epinephrin auto-injector was made available during the rhuGM-CSF administration.

Keywords: Angioneurotic edema; Hypersensitivity; Immunomodulator; Melanoma; Urticaria

O fator estimulador das colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF) pertence à família das glicoproteínas que influenciam a proliferação, maturação e função das células progenitoras hematopoiéticas.¹

Disponibiliza-se o recombinante humano (rhuGM-CSF) mediante clonagem.² Foram descritas reações adversas após a primeira dose desse fator imunoestimulante – hiperemia facial, taquicardia, hipotensão arterial, dor musculoesquelética, dispnéia, náuseas e vômitos, rigidez muscular, espasmos involuntários em membros inferiores e síncope –, que, entretanto, geralmente não persistem após as doses subseqüentes.³

Ao autores acreditam estar descrevendo pela primeira vez no Brasil o surgimento de urticária e

angioedema após a administração subcutânea de rhuGM-CSF em portador de melanoma metastático. Como houve boa resposta terapêutica à bioquimioterapia estimulatória, esta foi mantida, e o paciente, pré-medicado com anti-histamínico (anti-H1) e prednisona. A sintomatologia alérgica cutânea apresentada foi então adequadamente inibida nos ciclos posteriores.

Paciente do sexo masculino, caucasiano, 75 anos, portador de melanoma metastático (linfonodo axilar, fígado, cólon e supra-renal), em uso de bioquimioterapia com o fator estimulador das colônias de granulócitos e macrófagos recombinante humano (rhuGM-CSF), por via subcutânea em dose única diária. Essa imunoestimulação foi iniciada após o diag-

Recebido em 17.12.2003.

Aprovado pelo Conselho Consultivo e aceito para publicação em 10.09.2004.

* Trabalho realizado na Clínica Geller de Alergia e Imunologia, Rio de Janeiro, (RJ), Brasil.

¹ Presidente do Capítulo Brasileiro do American College of Allergy, Asthma and Immunology PR-Network.

² Médica com Pós-Graduação *Lato-Sensu* na área de Alergia e Imunologia pela Universidade de São Paulo - USP - São Paulo (SP), Brasil.

nóstico de melanoma, há seis meses, e incluiu ciclos de quatro séries de 14 dias cada, com intervalos mensais regulares. No início havia prurido difuso e progressivo, coincidindo com a administração do imunostimulante. Esse sintoma era controlado com a dexclorfeniramina, 6mg por via oral a cada 12 horas. Posteriormente surgiram episódios de urticária gigante difusa acompanhada de angioedema perioral labial, controlados com a adição de prednisona (40mg diários). Houve apenas um evento de hipotensão arterial, acompanhado de tonteira de curta duração e sem seqüelas, após a primeira dose de um ciclo terapêutico. Não havia edema de glote ou qualquer outra sintomatologia clínica associada. Como o paciente estava respondendo bem ao rhuGM-CSF, com diminuição significativa das lesões metastáticas, decidiu-se não o suspender e manter o esquema terapêutico antialérgico anterior de dexclorfeniramina e prednisona, durante os ciclos imunostimulatórios. Recomendou-se também a disponibilidade constante da epinefrina auto-injetora durante os ciclos de bioquimioterapia.

O rhuGM-CSF tem sido amplamente empregado no tratamento e controle de complicações de várias doenças hematológicas, diferentes tipos de câncer e infecções.^{4,5} Seu perfil terapêutico é considerado seguro. Foram, no entanto, descritas reações alérgicas importantes e anafilaxia associadas com seu uso. Após a primeira administração, em um ciclo terapêutico individual, pode surgir uma síndrome caracterizada por dificuldades respiratórias (dispnéia), hipóxia, vasodilatação periférica facial, hipotensão arterial, síncope e taquicardia. Essa síndrome não costuma reaparecer nas doses subseqüentes de um mesmo ciclo terapêutico. Os efeitos adversos dermatológicos mais prevalentes são: erupções eritematosas, alopecia e prurido. Nos processos imunoalérgicos, os mediadores mastocitá-

rios podem estimular a desgranulação protéica eosinofílica.⁶ Descreve-se o caso de um paciente portador de um melanoma metastático controlado com o rhuGM-CSF que apresentava urticária e angioedema horas após seu emprego. Nunca ocorrera edema de glote. Os sintomas cutâneos foram adequadamente controlados e prevenidos com a associação terapêutica de dexclorfeniramina e prednisona. O paciente recusou a realização dos testes alérgicos epicutâneos com o rhuGM-CSF. As manifestações dermatológicas apresentadas podem ter sido mediadas por IgE (reações alérgicas do tipo I) ou ter sido anafilactóides (estimulação não específica da desgranulação citoplasmática mastocitária e/ou basofílica). Em ambos os casos o principal mediador liberado é a histamina. Fatores emocionais associados ao tratamento do câncer metastático podem ter contribuído para o agravamento dessas reações adversas. Com o bom resultado clinicoterapêutico obtido, o esquema imunostimulador da bioquimioterapia com o rhuGM-CSF foi mantido de forma segura.

O GM-CSF é, portanto, uma glicoproteína secretada por vários tipos de células com a função de estimular a proliferação dos macrófagos e granulócitos. Nos seres humanos, a neutrofilia observada com seu uso decorre da maior disponibilidade neutrofílica medular direcionada à corrente sanguínea e também da diminuição da migração dos neutrófilos do sangue periférico para os tecidos.⁷ O rhuGM-CSF é modernamente utilizado com eficácia e segurança. É aceito universalmente como uma modalidade imunostimuladora adequada. As reações adversas aos medicamentos estão aumentando com sua mais ampla prescrição.⁸ Os agentes quimioterápicos podem induzir a liberação dos mediadores citoplasmáticos de anafilaxia pelos mastócitos.⁹ Os autores acreditam que isso tenha ocorrido no caso aqui relatado. □

REFERÊNCIAS

1. Morstyn G, Burgess AW. Hemopoietic growth factors: a review. *Cancer Res.* 1988;48:5624-37. Review.
2. Groopman JE, Mitsuyasu RT, DeLeo MJ, Oette DH, Golde DW. Effect of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on myelopoiesis in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med.* 1987;317:593-8.
3. Lieschke GJ, Cebon J, Morstyn G. Characterization of the clinical effects after the first dose of bacterially synthesized recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Blood.* 1989; 74: 2634- 43.
4. Lieschke GJ, Burgess AW. Granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte –macrophage colony – stimulating factor (First of two parts). *N Engl J Med.* 1992;327: 28- 35.
5. Lieschke GJ, Burgess AW. Granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte –macrophage colony – stimulating factor (Second of two parts). *N Engl J Med.* 1992;327:99-106.
6. Takafugi S, Tadikoro K, Ito K. Release of granule proteins from human eosinophils stimulated with mast cell mediators. *Allergy.* 1998;53:951-6.
7. Dale DC, Liles WC, Llewellyn C. Effects of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) on neutrophil kinetics and function in normal human volunteers. *Am J Hematol* 1998; 57:7-15.
8. Gruchalla RS. Drug allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2003; 111: S548-59.
9. Zanotti K, Markman M. Prevention and management of antineoplastic- induced hypersensitivity reactions. *Drug Saf.* 2001;24:767-79.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

Mario Geller

Rua Visconde de Pirajá, 303 - conj. 603 - Ipanema
22410-001 Rio de Janeiro RJ

Fax: (21) 2287-4360

E-mail: gellerm@attglobal.net