

Dermatite de contacto sistémica. A propósito de um caso clínico

Nickel systemic contact dermatitis – Case report

Rev Port Imunoalergologia 2007; 15 (3): 259-265

Anna Ravasqueira¹, Ana Célia Costa², Gabriela Palma-Carlos³, Manuel Pereira-Barbosa⁴

¹ Interna de Internato Complementar de Imunoalergologia

² Assistente Hospitalar de Imunoalergologia

³ Assistente Hospitalar Graduada de Imunoalergologia

⁴ Director do Serviço de Imunoalergologia, Professor Agregado da Faculdade de Medicina de Lisboa

Serviço de Imunoalergologia. Hospital de Santa Maria. Lisboa.

RESUMO

O níquel é o alérgeno de contacto mais frequente. O quadro de hipersensibilidade a este metal não se limita à dermatite de contacto, e a via de exposição condiciona o tipo de manifestações clínicas. A dermatite de contacto sistémica é uma patologia desencadeada pela exposição sistémica a este metal. A prevalência desta entidade nosológica é desconhecida, sendo a etiopatologia, quadro clínico, diagnóstico e terapêutica (nomeadamente imunomoduladora) temas de vários trabalhos publicados recentemente. Descreve-se o caso de uma doente enviada à consulta de Imunoalergologia por episódio de hiperemia e edema perioral pruriginoso com xerose e descamação, acompanhado de prurido cutâneo nas zonas de sudação. A doente associava o quadro com as alterações ocorridas na sua alimentação durante as férias e referia queixas sugestivas de dermatite de contacto ao níquel com 12 anos de evolução. Os testes epicutâneos confirmaram a hipersensibilidade ao sulfato de níquel e a prova de provocação oral evidenciou o reaparecimento de prurido labial, eritema e vesículas no local de aplicação do teste de contacto efectuado 3 meses antes. Desde então a doente tem realizado uma alimentação com exclusão de alimentos com alto conteúdo de níquel, e mantém-se assintomática. Actualmente, está disponível terapêutica de hipossensibilização oral com sulfato de níquel, indicada nos casos mais graves e de difícil controlo mesmo com medidas de evicção adequadas. As suas bases imunológicas continuam pouco esclarecidas, constituindo objecto de vários trabalhos de investigação.

Palavras-chave: Níquel, dermatite de contacto sistémica, hipossensibilização oral.

ABSTRACT

Nickel is the most common contact allergen. According to different types of exposure to nickel, some patients can develop different clinical reactions, that are not limited only to contact dermatitis. Nickel systemic contact dermatitis is seen when a sensitised individual is exposed systemically to this metal. The prevalence of this entity is unknown and its ethiopathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and therapeutics have been investigated in different recent studies. We report the case of a woman that was referred to our department after an episode of labial oedema and perioral hiperemia with xerosis, pruritus and desquamation, accompanied by pruritus in sweating areas. This episode took place during the holidays and, according to the patient, was associated with diet changes. The patient had a history of nickel contact dermatitis in the last 12 years. Epicutaneous tests confirmed nickel hypersensitivity. During the oral challenge to nickel sulphate the patient presented labial pruritus and reactivation of eczema at the nickel patch test site, performed 3 months earlier. The patient is avoiding foods with high nickel content and remains asymptomatic. Recent studies have shown the efficacy of hyposensitisation by sublingual administration of nickel sulphate, although the immunological bases of this treatment are still being studied.

Key-words: Nickel, systemic contact dermatitis, hyposensitisation.

INTRODUÇÃO

O níquel é o alergénio de contacto mais comum, sendo uma substância omnipresente que se encontra em joalharia, moedas, botões, utensílios de cozinha, água potável e alimentos. A hipersensibilidade ao níquel predomina no sexo feminino devido à intensa utilização, desde os anos 30, de joalharia e objectos pessoais que libertam este metal. Actualmente, a prevalência desta patologia nos países industrializados é de cerca de 10-20% no sexo feminino e de 4-7% no sexo masculino¹.

O níquel é libertado para o ar no fumo das fábricas e dos incineradores de lixo, sendo posteriormente precipitado nas gotículas de água e, sucessivamente, no solo. Outra via de entrada nas águas superficiais é a corrente de esgotos. Na literatura, não existem muitos dados sobre o efeito do níquel em outros organismos para além do ser humano. Alguns estudos demonstraram que este metal em concentrações elevadas nos solos arenosos danifica as plantas e, nas águas superficiais, diminui a velocidade de crescimento das algas².

Os alimentos contêm naturalmente pequenas quantidades de níquel. O consumo de vegetais provenientes de áreas com alto conteúdo de níquel no solo aumenta drasticamente a quantidade de níquel ingerido na dieta.

As manifestações clínicas de hipersensibilidade ao níquel não se limitam à dermatite de contacto, tendo sido descritos nos últimos anos vários quadros de envolvimento poliorgânico: eczema generalizado, vasculite, urticária, angioedema, dermatite de contacto sistémica, envolvimento do sistema respiratório e gastrointestinal. A via de exposição (local ou sistémica) condiciona o tipo do quadro clínico. Os casos de eczema generalizado e urticária crónica foram descritos em doentes com exposição a próteses dentárias e ortopédicas contendo níquel. Foram relatados alguns casos que revelaram a importância do níquel na etiologia de asma brônquica nos trabalhadores da indústria metalúrgica. Estes trabalhos demonstraram positividade não só dos testes cutâneos de contacto, como também das provas de provocação brônquica com sulfato de níquel. Existem também descrições de alterações imuno-histopatológicas da mucosa gastrointestinal em doentes

com hipersensibilidade ao níquel e urticária crónica, nomeadamente infiltrado linfoplasmocitário, deformação das vilosidades e aumento da profundidade das criptas no antro e duodeno subsequentes a prova de provocação oral com níquel^{1,3}.

A dermatite de contacto sistémica é uma situação clínica caracterizada pelo aparecimento de lesões cutâneas em zonas sem contacto directo com níquel, desencadeada pela exposição sistémica do indivíduo sensibilizado a este metal por via oral, subcutânea, endovenosa ou inalatória.

Nos últimos anos foram publicados vários trabalhos na área da dermatite de contacto sistémica induzida pela ingestão de níquel. Os objectivos destas investigações foram, em primeiro lugar, a caracterização clínica e imunológica desta entidade nosológica descrita pela primeira vez em 1975³, e, em segundo lugar, o esclarecimento do papel do níquel ingerido na dieta como factor desencadeante. Apesar de ser difícil quantificar a ingestão média de níquel na dieta habitual, calcula-se que seja aproximadamente de 0,48 mg por dia^{2,5}. Este dado permite estudar as situações de ingestão aumentada e as possibilidades de dieta de evicção. Outro objectivo tem sido a padronização dos testes utilizados para diagnóstico, nomeadamente os testes cutâneos de contacto, a prova de provocação oral (protocolo de administração, dieta prévia necessária com baixo teor de níquel durante pelo menos 1 mês e jejum nas 12 horas antes de administração de níquel, dose de níquel administrada, tempo até ao aparecimento de lesões), bem como a determinação dos níveis plasmático e urinário de níquel. Adicionalmente, um dos temas controversos em relação a esta patologia é a possibilidade de terapêutica imunomoduladora com sulfato de níquel, cujas indicações e mecanismos de acção ainda não estão bem definidos.

Os mecanismos imunopatológicos das várias situações clínicas desencadeadas pela exposição ao níquel são diferentes e não estão completamente estabelecidos. O envolvimento respiratório com quadro clínico de asma brônquica parece estar associado ao mecanismo mediado por IgE (hipersensibilidade tipo I), enquanto a dermatite de contacto tem como mecanismo subjacente a hipersensibilidade celular (tipo IV).

Na imunopatogénese da dermatite de contacto sistémica parece existir, em paralelo, mecanismos de hipersensibilidade do tipo I e do tipo IV⁶.

CASO CLÍNICO

Os autores descrevem o caso clínico de uma doente de 56 anos, natural de Espanha e residente em Portugal há 15 anos, reformada há 10 anos, tendo trabalhado na linha de montagem de uma fábrica de telefones durante 15 anos, que foi enviada à consulta de Imunoalergologia, em Novembro de 2005 por hiperemia perioral e edema dos lábios de etiologia a esclarecer.

Há cerca de 12 anos, a doente inicia queixas de hiperemia e prurido cutâneo, com formação de lesões papulovesiculosas e liquenificação, na zona de contacto com botões, fechos e óculos de metal, brincos e outras peças de adorno, pelo que passou a evitar a utilização destes objectos e não voltou a ter lesões cutâneas.

Em Maio de 2005, durante férias em Espanha, a doente desenvolveu um quadro de hiperemia e edema perioral pruriginoso com xerose e descamação, de agravamento progressivo ao longo de 2 semanas, prurido cutâneo nas axilas após esforço físico e sudação, sem urticária. A doente associou este quadro clínico a alterações ocorridas na sua alimentação, nomeadamente ingestão de ervilhas cozidas e enlatadas. Referia também a ingestão diária de fruta variada (pêssego, maçã, manga e pêra) que já fazia parte da sua alimentação habitual. Negava qualquer medicação concomitante, utilização de produtos cosméticos “de novo”, quadro infeccioso (febre, síndrome gripal, queixas gastrointestinais), dispneia, tosse ou outros sintomas.

Devido ao quadro descrito, a doente recorreu ao serviço de urgência, onde foi medicada com prednisolona endovenosa e anti-histamínico H1 oral, mantendo este último durante 2 semanas. Verificou-se melhoria progressiva e resolução completa das queixas aquando do regresso de férias, ao fim de 3 semanas. Desde então iniciou evicção de ervilhas, mantendo-se assintomática.

Diariamente a doente mantém uma dieta equilibrada. No entanto, alimentos ricos em níquel, como cacau, frutos secos, alimentos em conserva, chá e soja, não fazem parte da sua alimentação habitual.

Dos antecedentes pessoais há a referir neoplasia da mama diagnosticada há 12 anos, tendo sido submetida a intervenção cirúrgica e radioterapia. Nega antecedentes pessoais ou familiares de atopia.

No exame objectivo, realizado 6 meses após o episódio descrito, a doente apresentava xerose cutânea generalizada e queilite, sem outras alterações relevantes.

Os testes cutâneos em picada (TCP) com a bateria alargada de aeroalergénios (ácaros, pólenes, fungos, epitélios de animais e látex, laboratórios ALK-Abello®) foram negativos. O valor sérico de IgE total foi de 41,8 kU/l.

Para excluir sensibilização alimentar, foram realizados TCP com extracto comercial dos alimentos suspeitos pela doente, nomeadamente ervilha, pêssago, maçã, manga e pêra, cujo resultado foi negativo. O teste cutâneo *prick-prick* com ervilha crua e cozida foi negativo.

Os testes cutâneos de contacto com a bateria da série europeia (Chemotechnique diagnostics®), cujos resultados foram interpretados de acordo com os critérios do Grupo Internacional de Estudo das Dermatites de Contacto às 48 e 96 horas, mostraram hipersensibilidade ao sulfato de níquel, cloreto de cobalto e formaldeído (Figura 1 e Quadro 1). Os testes cutâneos de contacto com ervilha crua, cozida e enlatada foram negativos.

O doseamento sérico de IgE específica para ervilha foi inferior a 0,35 kU/l (Unicap Phadia®, Suécia).

O quadro de dermatite perioral e prurido axilar simétrico, que coincidiram com a ingestão abundante de ervilhas ricas em níquel, e os antecedentes de dermatite de contacto associada à utilização de objectos contendo níquel, juntamente com os resultados da avaliação imunológica, permitiram colocar a hipótese diagnóstica de dermatite de contacto sistémica desencadeada pela ingestão de níquel. O prurido nas zonas de sudação está associado à elevada excreção de níquel no suor. A doente foi aconselhada a evitar os alimentos com alto conteúdo de

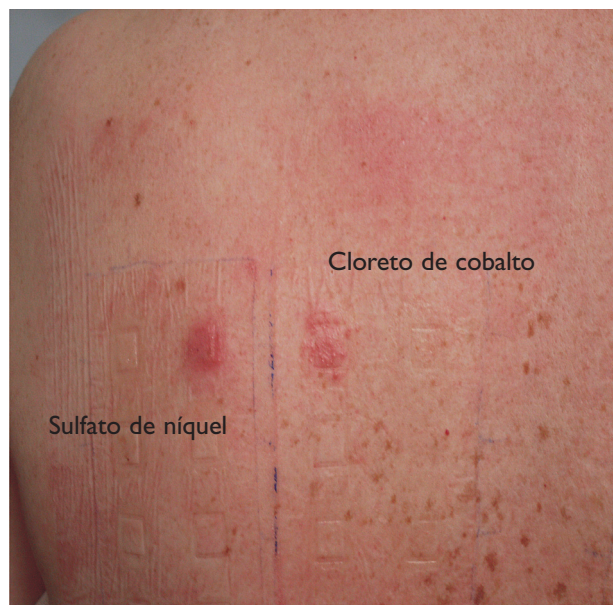


Figura 1. Testes cutâneos de contacto

Quadro 1. Resultado dos testes cutâneos de contacto positivos

Extracto	Concentração	Resultado às 48 horas	Resultado às 96 horas
Cloreto de cobalto	1%	++	++
Formaldeído	1%	+	+
Sulfato de níquel	5%	+++	+++

- + Eritema, infiltração
- ++ Eritema, infiltração, pápulas e vesículas
- +++ Eritema intenso, infiltração e vesículas coalescentes

níquel (Quadro 2), tendo-se mantido sem lesões durante os 5 meses sucessivos.

Foi proposta a realização de prova de provocação oral com sulfato de níquel, obtendo-se consentimento informado da doente. Utilizaram-se cápsulas comercializadas de sulfato de níquel (Test dose, Lofarma®) na dose cumulativa de 10 mg. Ao fim de 18 horas observou-se o reaparecimento de prurido labial, bem como eritema e vesículas no local de aplicação do teste de contacto efectuado 3 meses antes (Figura 2).

Quadro 2. Conteúdo de níquel nos alimentos

A evitar	<p>Mais de 1000 µg/kg de níquel Amendoins, aveia, cacau e derivados, concentrado de tomate, lentilhas, amêndoas, nozes, avelãs</p> <p>De 200 a 1000 µg/kg de níquel Alimentos em conserva, alimentos cozidos em recipientes de metal, espargos, couve, couve-flor, feijão, farinha e pão de trigo integral, levedura em pó, mexilhão, ostras, crustáceos, ervilhas, tomate, espinafres e ameixas secas</p>
Consumir com moderação	<p>De 100 a 199 µg/kg de níquel Pêra-abacate, lagosta, brócolos, cebolas, milho, pêras, passas de uva</p> <p>De 50 a 99 µg/kg de níquel Cenouras, alface, figos, cogumelos, alcaçuz (raiz-doce), raia, tamboril, solha, arenque, chá</p>
Alimentos permitidos	Cerveja, café, carnes (todos os tipos), peixes (excepto raia, solha, tamboril, arenque), aves de capoeira, ovos, leite e derivados iogurtes não aromatizados, fruta fresca (excepto peras e damascos), marmelada, beterraba, pimentos verdes e vermelhos, flocos, farinha (excepto integral), arroz, bebidas gaseificadas, vinho

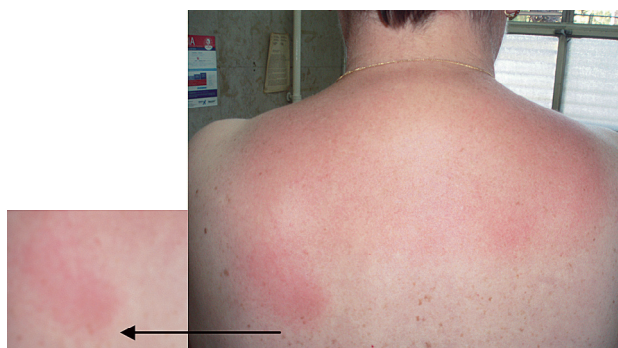


Figura 2. Reaparecimento de lesões após a prova de provocação oral com sulfato de níquel no local de aplicação do teste de contacto efectuado 3 meses antes

Actualmente, a doente cumpre a dieta de evicção de alimentos com alto teor de níquel e mantém-se assintomática.

DISCUSSÃO

A dermatite de contacto sistémica desencadeada por níquel é uma patologia frequentemente pouco equacionada na prática clínica, embora os primeiros relatos datem

dos anos 70. A prevalência desta patologia é desconhecida actualmente^{1,6}.

A exposição ao níquel está habitualmente associada a dermatite de contacto, uma patologia de alta prevalência e cujo diagnóstico clínico é relativamente fácil. Por sua vez, a dermatite de contacto sistémica é uma entidade mais frequentemente associada a fármacos: antivirais, antibacterianos (nomeadamente as sulfonamidas), inibidores da enzima conversora de angiotensina e preparações homeopáticas, entre outros^{8,9,10}.

Os estudos publicados confirmaram que a exposição oral ao níquel é responsável pelo aparecimento de manifestações cutâneas nos doentes sensibilizados e que estas reacções são dose-dependentes. As reacções cutâneas típicas incluem prurido, urticária, edema, hiperemia em áreas sem envolvimento prévio (por exemplo, região flexora dos membros), *rash* maculopapular ou lesões vasculíticas e reaparecimento de lesões nas áreas de dermatite de contacto prévia (incluindo nos locais de aplicação prévia dos testes de contacto). Outras manifestações clínicas possíveis incluem dor abdominal, alterações de trânsito intestinal e cefaleias. O tempo decorrido entre a ingestão de níquel e o início de manifestações clínicas varia entre uma hora (nos casos de diarreia e angioedema) até 24 horas

(nos casos de recorrência de lesões de dermatite prévia). As alterações cutâneas foram registadas nas provas de provocação oral mesmo após a exposição a doses muito baixas de níquel (0,1-0,3 mg) em alguns doentes. Este valor corresponde (ou é inferior) à quantidade média de níquel ingerido na dieta normal (0,1-0,5 mg/dia), o que comprova a possibilidade de manutenção de quadros de dermatite devido a ingestão de níquel na dieta.

Apesar dos vários trabalhos de investigação já realizados, é difícil determinar a dose oral de níquel segura para a maioria dos indivíduos sensibilizados¹¹⁻¹³. Não foi possível relacionar o nível sérico de níquel com os quadros clínicos apresentados pelos doentes. Os trabalhos realizados não comprovaram diferença estatisticamente significativa entre os níveis de níquel plasmático dos doentes sensibilizados e os do grupo de controlo, tal como entre os níveis plasmáticos antes e depois de ingestão de níquel^{11,14}.

Em relação à caracterização da resposta do sistema imune após a administração de níquel, salienta-se o resultado dos estudos dos níveis de citocinas após a administração de níquel^{6,15}, que evidenciaram a elevação de IL-5 plasmática nos doentes com dermatite de contacto sistémica. Este achado está de acordo com a elevação de ECP, descrita após as provas de provocação com níquel, característica de activação eosinofílica. Adicionalmente, está descrito aumento do número de linfócitos CD45RO+ no epitélio intestinal dos doentes sensibilizados ao níquel e aceleração da maturação dos linfócitos circulantes, com aumento de CD45RO+ após estimulação antigénica com níquel^{2,6,16}.

Assim, a dermatite de contacto sistémica apresenta algumas características de reacções de hipersensibilidade de tipo I e IV, embora não tenha sido possível identificar IgE específica de níquel⁶.

Em relação ao diagnóstico de dermatite de contacto sistémica, a prova de provocação constitui o *gold standard*. Recentemente, foi publicado um artigo de meta-análise dos trabalhos que incluíam a realização de prova de provocação oral com níquel, tendo-se concluído ser necessário

a padronização desta prova. As doses utilizadas nas provas de provocação variaram entre 0,1 e 20 mg de níquel. De acordo com Jensen *et al*, 1% dos doentes com hipersensibilidade ao níquel desencadeiam sintomas cutâneos após exposição a apenas 0,22-0,35 mg de níquel⁵.

No caso descrito, a história prévia sugestiva de dermatite de contacto com níquel numa doente com exposição profissional prolongada a vários metais, incluindo níquel, sugeriu a possibilidade de associação de dermatite perioral e prurido axilar com a exposição ao níquel da dieta. Embora pouco provável pelo quadro descrito pela doente, fez-se a exclusão de eventual sensibilização alimentar. A prova de provocação oral com sulfato de níquel permitiu estabelecer o diagnóstico.

Actualmente, está disponível terapêutica de hipossensibilização para controlo dos sintomas nos doentes com hipersensibilidade ao níquel. Os primeiros relatos desta terapêutica datam de 1987¹⁷. Os autores administraram sulfato de níquel durante 6 semanas a doentes com dermatite de contacto ao níquel. Ao fim deste período assistiu-se à diminuição de alergia de contacto através da comparação de testes epicutâneos antes e depois da terapêutica.

As bases imunológicas da hipossensibilização ao níquel continuam pouco esclarecidas. O grupo de Bagot estudou a resposta dos linfócitos circulantes após estimulação com sulfato de níquel nos doentes com dermatite de contacto ao níquel. Estes autores verificaram uma diminuição significativa da resposta dos linfócitos circulantes nos doentes que fizeram hipossensibilização com sulfato de níquel em relação ao grupo placebo¹⁸.

O grupo italiano de Cavani¹⁹ avaliou a capacidade das células T reguladoras CD25+ em modular a resposta de células T ao níquel. Os linfócitos do sangue periférico de seis indivíduos saudáveis revelaram uma capacidade limitada de proliferar em resposta à exposição ao níquel *in vitro*, mas esta capacidade aumentou drasticamente (240%) após depleção (com utilização de anticorpos monoclonais) das células T CD25+. As células CD25+ isoladas do sangue dos doentes com hipersensibilidade ao níquel ti-

nham capacidade limitada de supressão da resposta específica ao níquel das células CD4+ e CD8+^{19,20}. Os estudos preliminares da hipossensibilização oral e sublingual revelaram uma melhoria das manifestações cutâneas nos doentes com hipersensibilidade ao níquel. No caso particular da doente descrita, a dieta de evicção foi suficiente para controlo total da sintomatologia, pelo que a terapêutica de hipossensibilização neste momento não está indicada. Esta terapêutica deverá ser aplicada aos doentes com manifestações clínicas de maior gravidade, de difícil controlo com as medidas dietéticas adequadas ou ainda em casos particulares, nomeadamente casos de hipersensibilidade a componentes de próteses ortopédicas, cardíacas, dentárias ou dispositivos intra-uterinos.

BIBLIOGRAFIA

1. Schiavino D. Systemic nickel allergy. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2005; 18; 7-9.
2. Perino A. Nickel and food. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2005; 18: 15-7.
3. Di Gioacchino M, Masci S, Cavallucci E *et al*. Immunohistopathologic changes in the gastrointestinal mucosa in patients with nickel contact allergy. *G Ital Med Lav* 1995; 17:33-7.
4. Christensen O, Moller H. External and internal exposure to the antigen in the hand eczema of nickel allergy. *Contact Dermatitis* 1975; 1: 136-41.
5. Jensen CS, Menne T, Johansen JD. Systemic contact dermatitis after oral exposure to nickel: a review with a modified meta-analysis. *Contact Dermatitis* 2006; 54: 79-86.
6. Verna N, Claudio F, Balatsinou L, *et al*. Nickel systemic contact dermatitis. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2005; 18: 11-4.
7. Kaaber K, Veien NK, Tjell JC. Low nickel diet in the treatment of patients with chronic nickel dermatitis. *Br J Dermatol* 1978; 98: 197-201.
8. Cardinali C, Francalanci S, Giomi B, Caproni M, Sertoli A, Fabbri P. Systemic contact dermatitis from herbal and homeopathic preparations used for herpes virus treatment. *Acta Derm Venereol* 2004; 84:223-6.
9. Dou X, Ling-Ling L, Zhu X. Nickel-elicited systemic contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 2003; 48: 126-9.
10. Paniagua MJ, Garcia-Ortega P, Tella R, Gaig P, Richart C. Systemic contact dermatitis to gentamicin. *Allergy* 2002; 57: 1086-7.
11. Jensen CS, Menne T, Lisby S, Kristiansen J, Veien NK. Experimental systemic contact dermatitis from nickel: a dose-response study. *Contact Dermatitis* 2003; 49: 124-32.
12. Veien N, Andersen M. Nickel in Danish food. *Acta Derm Venereol* 1986; 66: 502-9.
13. Schroeder H, Balassa J, Tipton I. Abnormal trace metals in man-nickel. *J Chron Dis* 1962; 15: 51-65.
14. Christensen J, Kristiansen J, Nielsen N, Menné T, Byrialsen K. Nickel concentrations in serum and urine of patients with nickel eczema. *Toxicol Lett* 1999; 154: 67-75.
15. Jensen C, Lisby S, Larsen J, Veien L, Menné T. Characterisation of lymphocyte subpopulations and cytokine profiles in peripheral blood of nickel-sensitive individuals with systemic contact dermatitis after oral nickel exposure. *Contact Dermatitis* 2004; 50: 31-8.
16. Salsano F, Francia C, Roumpedaki I *et al*. Immune effects of nickel. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2004; 17: 63-4.
17. Sjövall P, Christensen O, Möller H. Oral hyposensibilization in nickel allergy. *J Am Acad Dermatol* 1987; 17:774-6.
18. Bagot M, Terki N, Bacha S, Moyses D, Suck C, Revuz J. Désensibilisation per os dans l'eczéma de contact au nickel: étude clínico-biologique en double insu contre placebo. *Ann Dermatol Venereol* 1999; 126:502-5.
19. Cavani A, Nassorri F, Ottaviani C, Sebastiani S, Pita O, Girolomoni G. Human CD4+ regulatory T cells maintain immune tolerance to nickel in healthy, nonallergic individuals. *J Immunol* 2003; 171:5760-8.
20. Falagiani P. Nickel hyposensitization: a literature review. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2005; 18: 3-5.