

HIPERSENSIBILIDADE AO TIMEROSAL CARACTERIZAÇÃO DA PORÇÃO SENSIBILIZANTE

HYPERSENSITIVITY TO THIMEROSAL THE SENSITIZING MOIETY

Margarida Gonçalo, Américo Figueiredo, Saudade Gonçalo
Clínica de Dermatologia
Hospital da Universidade
Coimbra

SUMÁRIO

Tem havido um interesse crescente em caracterizar a porção da molécula de timerosal (TIM) responsável pela hipersensibilidade a este conservante, em especial devido ao conhecimento da relação entre a fotossensibilidade ao piroxicam e a alergia à metada tiosalicilada da molécula de TIM. Neste sentido os autores efectuaram dois estudos em doentes com testes epicutâneos positivos ao TIM.

No primeiro, dos 175 pacientes testados com ácido tiosalicílico (TIO) e cloreto de mercúrio amoniacal (HGAM), 45.7% não reagiram ao TIO nem ao HGAM, 45.7% reagiram ao TIO, 17.7% ao HGAM e 9.1% simultaneamente ao TIO e HGAM.

No segundo estudo, dos 47 pacientes testados com TIO e cloreto de etilmercúrio (ETHG), 87.2% reagiram ao ETHG, 44.7% ao TIO e 31.9% a ambos. Nenhum dos doentes teve reacção positiva apenas ao TIM.

Os autores concluem que a alergia ao timerosal é devida ou ao mercúrio ou ao TIO, não registando casos de hipersensibilidade exclusivamente ao TIM. Os doentes reactivos ao TIM são, na sua maioria alérgicos ao sal de mercúrio, mas entre nós é elevada a percentagem de indivíduos sensíveis ao TIO, e estes devem ser avisados para evitar o uso de piroxicam.

Palavras chave: timerosal; ácido tiosalicílico; cloreto de etilmercúrio; mercúrio; sais de mercúrio; piroxicam; dermatite de contacto alérgica; fotossensibilidade.

SUMMARY

There has been an increasing interest in characterizing moiety of thimerosal (TIM), namely after the knowledge that patients with photosensitivity to piroxicam are allergic to the thiosalicilic acid (TIO) moiety of TIM. For this purpose the authors have conducted two studies in TIM - sensitive patients.

In the first one, of 175 patients tested with TIO and ammonium mercury chloride (HGAM), 45.7% reacted only to TIM, whereas 45.7% reacted to TIO, 17.7% to HGAM and 9.1% to both TIO and HGAM. In the second study, of the 47 patients tested with TIO and ethylmercury chloride (ETHG), 87.2% reacted to ETHG, 44.7% to TIO and 31.9% reacted to both. None of the patients reacted only to TIM.

The authors conclude that thimerosal allergy is either due to mercury or TIO, with no cases of sensitivity only to the whole molecule of TIM. TIM - sensitive patients are allergic mainly to mercury, but among us there is a high percentage of TIO sensitive patients, and these should be advised to avoid piroxicam.

Key-words: thimerosal; thiosalicilic acid; ethylmercury chloride; mercury; mercury salts; piroxicam; allergic contact dermatitis; photosensitivity.

INTRODUÇÃO

O timerosal (TIM), tiosalicilato sódico de etilmercúrio, é um conservante usado em vacinas, soluções de imunoglobulinas, colírios, gotas auriculares e nasais e, em alguns países, ainda como antisséptico tópico (tintura de merthiolato)⁽¹⁾. O TIM pode ser responsável por reacções de hipersensibilidade de contacto nestas utilizações⁽¹⁻¹⁰⁾, mas, mais frequentemente induz testes epicutâneos positivos quando incluído numa série padrão de alergenos⁽¹⁰⁻¹⁴⁾. Muitas vezes estes testes positivos não são relevantes para a dermatite em estudo, nem têm mesmo relevância passada^(1, 10-12, 15). A reactividade ao timerosal surge em qualquer idade, é mais frequente no sexo masculino^(11, 12, 15), e atinge principalmente indivíduos com eczema desidrótico ($\pm 20\%$), com eczema crónico das mãos ($\pm 19\%$) ou trabalhadores da saúde (13%)^(11, 15).

Os primeiros casos de dermatite de contacto a esta substância reportam-se a 1942⁽¹⁶⁾ e, desde então, tem havido a preocupação em caracterizar a porção da molécula de TIM responsável pela reacção de hipersensibilidade: o mercúrio (Hg), o ácido tiosalicílico (TIO), ambos ou apenas a molécula integral de TIM^(1, 2, 12, 16-19). Esta questão tornou-se mais importante com a recente descoberta da relação entre a fotossensibilidade ao piroxicam e a hipersensibilidade de contacto ao TIM^(20, 21, 22): os indivíduos com fotossensibilidade ao piroxicam são alérgicos à porção tiosalicilada da molécula de TIM^(23, 24) e, cerca de 3/4 dos indivíduos com testes epicutâneos positivos ao ácido tiosalicílico, em especial os do sexo masculino⁽²⁵⁾, reagem ao piroxicam irradiado in vitro ou têm fotoepicutâneos positivos ao piroxicam, mesmo sem prévio contacto com este último fármaco⁽²²⁻²⁶⁾.

Dada a elevada frequência de hipersensibilidade ao timerosal (14.2% entre 1397 doentes testados entre 1990-94) e de fotossensibilidade ao piroxicam entre nós (35 casos estudados em 10 anos), temos tido particular interesse em caracterizar a porção da molécula responsável pela hipersensibilidade ao TIM.

PACIENTES, MÉTODOS E RESULTADOS

Entre 1991 e 94, estudámos 175 indivíduos com testes epicutâneos positivos ao timerosal a 0.1% em vas (Trolab or Chemotechnique), 70 homens e 105 mulheres com uma idade média de 38.3 anos. Efectuámos testes epicutâneos com cloreto de mercúrio amoniacal a 1% em vas (HGAM) da Trolab or Chemotechnique e com ácido tiosalicílico a 0.1% em vas (Sigma). Destes, 80 reagiram apenas ao TIM e tiveram reacções negativas ao TIO e HGAM (45.7%), 80 reagiram também ao TIO (45.7%), 31 ao HGAM (17.7%), existindo 16 indivíduos (9.1%) que reagiram simultaneamente ao TIO e HGAM. A reactividade ao TIO predominou no sexo masculino (43 homens e 37 mulheres).

Dada a possibilidade de o HGAM não ser o melhor sal para diagnosticar a hipersensibilidade ao mercúrio, em 1994 e 95 alargámos este estudo, incluindo outros 47 doentes com testes epicutâneos positivos ao TIM, 12 do sexo masculino e 35 do sexo feminino, com uma idade média de 41 anos. Além do TIO e HGAM, testámos ainda o cloreto de etilmercúrio (ETHG) a 0.05% vas (Chemotechnique) e, nalguns casos, outros sais de mercúrio: nitrato de fenilmercúrio a 0.01% em água (feniHg), merbromina a 2% em água (Merb), cloreto de mercúrio a 0.1% em vas (ClHg), mercúrio a 0.5% em vas (HG) e óxido amarelo de mercúrio a 2% em vas (OxAmHg).

Destes 47 doentes, 21 reagiram ao TIO (44.7%), 41 ao ETHG (87.2%) e 15 reagiram a estas duas substâncias (31.9%), não havendo nenhum doente reactivo exclusivamente à molécula de timerosal. A frequência de reactividade aos outros sais de mercúrio foi bastante mais reduzida: HGAM - 5 casos em 47 (10.6%); feniHg - 2 em 38 (5.3%); Merb - 8 em 42 (19%); ClHg - 4 em 42 (9.5%); HG - 4 em 42 (9.5%) e OxAmHg - 5 em 30 (16.6%).

Os alergenos foram colocados em câmaras Leukotest e os testes fixados com adesivo Fixomull (Beiersdorf). As leituras foram efectuadas, de acordo com os critérios do ICDRG, às 48 e 96 h, sendo considerados apenas os testes com eritema e edema.

DISCUSSÃO

A sensibilidade ao TIO, muito variável nos estudos previamente efectuados^(12, 17, 18, 19) parece ser bastante superior entre nós, mesmo quando testado na série padrão (5.9%)⁽²⁵⁾. Este facto pode dever-se a características particulares da nossa população ou ao excipiente por nós utilizado. Em estudos preliminares, comparando os testes com o TIO em vaselina, em etanol e em metanol, a 1 e 0.1% e, em concentrações inferiores em metanol, verificámos um maior número de reacções ao TIO a 0.1% em vas ou a 0.01% em metanol, sendo desnecessário aumentar a concentração para 1%, pois só aumentávamos a intensidade das reacções (experiência pessoal). A elevada reactividade ao TIO pode justificar o elevado número de casos de fotossensibilidade ao PRX entre nós⁽²¹⁾; a sua ocorrência predominantemente no sexo masculino pode ser um dos factores que contribuem para a maior susceptibilidade masculina para a fotossensibilidade ao PRX, como anteriormente referimos⁽²⁵⁾.

Utilizando, além do TIO a 0.1% em vas, os sais de mercúrio habitualmente comercializados para testar a hipersensibilidade a este metal (HGAM, fenilHg, Merb, ClHg, HG e OxAmHg), observámos uma baixa reactividade a estes sais de mercúrio nos indivíduos sensíveis ao TIM, como é habitualmente referido na literatura^(12, 17, 18). Este facto poderá justificar o elevado número de casos sensíveis exclusivamente TIM no nosso primeiro estudo.

Efectuando os testes com o sal de mercúrio estruturalmente mais semelhante ao contido na molécula do timerosal, o cloreto de etilmercúrio, em nenhum caso foi necessária a presença da totalidade da molécula de timerosal para desencadear a reacção de hipersensibilidade. Estes resultados são diferentes dos da experiência austríaca, que, em condições semelhantes, encontra ainda cerca de 40% de indivíduos reactivos apenas ao TIM^(18,19).

CONCLUSÕES

Com base nos nossos estudos, podemos concluir que os indivíduos com hipersensibilidade ao TIM reagem ao sal de mercúrio, ao TIO ou a ambos, não havendo reactividade exclusivamente à molécula de timerosal. O etilmercúrio é responsável pela sensibilidade ao timerosal na grande maioria dos casos (87.2%), mas não podemos desprezar os cerca de 45% de doentes sensíveis ao TIO, pois a eles é necessário alertar para evitar o consumo de piroxicam.

REFERÊNCIAS

- 1 - Moller H - All these positive tests to thimerosal. *Contact Dermatitis* 1994;31: 209-213.
- 2 - Reisman RE, Colonel L - Delayed hypersensitivity to merthiolate preservative, *J. Allergy* 1969;43: 245-248.
- 3 - Forstrom L, Hannuksella M, Kousa M, Lehmuskallio E - Merthiolate hypersensitivity and vaccination. *Contact Dermatitis* 1980: 6 241-245.
- 4 - Tosti A, Tosti G - Thimerosal: a hidden allergen in ophthalmology. *Contact Dermatitis* 1988;18: 268-273.
- 5 - Cox NH, Moss C, Forsyth A - Allergy to non-toxoid constituents of vaccines and implications for patch testing. *Contact Dermatitis* 1988;18: 143-146.
- 6 - Cox NH, Forsyth A - Thiomersal allergy and vaccination reactions. *Contact Dermatitis* 1988;18: 229-233.
- 7 - Podmore P, Storrs FJ - Contact lens intolerance; allergic conjunctivitis? *Contact Dermatitis* 1989: 20: 98-103.

- 8 - Tosti A, Guerra L, Bardazzi F - Hyposensitizing therapy with standard antigenic extracts: an important source of thimerosal sensitization. *Contact Dermatitis* 1989;20: 173-176.
- 9 - Osawa J, Kitamura K, Ikezawa Z, Nakajima H - A probable role for vaccines containing thimerosal in thimerosal hypersensitivity, *Contact Dermatitis* 1991;24: 178-182.
- 10 - La Cuadra J - Sensibilisation cutanée au mercure et à ses composés. *Ann Dermatol Venereol* 1993;120: 37-42.
- 11 - Hansson H, Moller H - Patch test reactions to merthiolate in healthy young subjects. *Brit J. Derm* 1970: 83: 349-356.
- 12 - Moller H - Merthiolate allergy: a nationwide iatrogenic sensitization. *Acta Dermatovener* 1977;57:509-517.
- 13 - Epstein E, Rees Wj, Maibach HI - Recent Experience with routine patch test screening. *Arch Derm* 1968;98: 18-22.
- 14 - Lachapelle JM, Chabeau G, Ducombs G, Lacroix M, Martin P, Reuter G, Marot L - Enquête multicentrique relative à la fréquence des tests épicutanés positifs au mercure et au thiomersal. *Ann Dermatol Venereol* 1988;115: 793-796.
- 15 - Gonçalo M - Antimicrobials. Sensitivity to thimerosal. *Proceedings do Second Congress of the European Contact Dermatitis Society, Barcelona, Outubro de 1994, Pg 87.*
- 16 - Ellis FA, Robinson HM - Cutaneous sensitivity to merthiolate and other mercurial compounds. *Arch Dermat and Syph* 1942;46: 425.
- 17 - Azenha A, Soares AP, Basto AS, Faria A, Salgueiro E, Brandão FM, Rodrigues JB, Gonçalo M, Barros MA, Pessoa G, Pecegheiro M, Marques MSJ, Bordalo O, Gonçalo S, Vale T, Torres V (G.P.E.D.C.) - Reaction patterns of thimerosal allergy. *Proceedings do third Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology, Copenhaga, 26-30 de Setembro de 1993, Pg 122.*
- 18 - Picher C, Moslinger T, Wantke F, Gotz M, Jarish R - Ethylmercury chloride: the responsible agent in thimerosal hypersensitivity. *Contact Dermatitis* 1993;29: 152-154.
- 19 - Wantke F, Demmer CM, Gotz M, Jarish R - Contact Dermatitis from thimerosal. 2 years' experience with ethylmercury chloride in patch testing thimerosal-sensitive patients. *Contact Dermatitis* 1994;30: 115-117.
- 20 - McKerrow KJ, Creig DE - Piroxicam-induced photosensitive dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1986;15: 1237-1241.
- 21 - Gonçalo M, Figueiredo A, Tavares P, Fontes Ribeiro CA, Teixeira F, Poiars Baptista A - Photosensitivity to piroxicam: absence of cross reaction with tenoxicam. *Contact Dermatitis* 1992;27: 287-290.
- 22 - Cirne de Castro JL, Vale E, Martins M - Mechanism of photosensitive reactions induced by piroxicam. *J Am Acad Dermatol* 1989;20: 706.
- 23 - La Cuadra J, Pujol C, Aliaga A - Clinical evidence of cross-sensitivity between thiosalicylic acid, a contact allergen, and piroxicam, a photoallergen. *Contact Dermatitis* 1989;21: 349-351.
- 24 - Cirne de Castro JL, Freitas JP, Brandão FM, Themido R - Sensitivity to thimerosal and photosensitivity to piroxicam. *Contact Dermatitis* 1991;24: 187-192
- 25 - Gonçalo M, Figueiredo A - Male susceptibility for photosensitivity to piroxicam. *Proceedings do Second Congress of the European Contact Dermatitis Society, Barcelona, Outubro de 1994, Pg 62.*
- 26 - Gonçalo M, Figueiredo A, Tavares P, Fontes Ribeiro CA, Teixeira F, Poiars Baptista A - Photosensitivity to piroxicam. A vanishing enigma. *Proceedings do third Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology, Copenhaga, 26-30 de Setembro de 1993, Pg 206.*