

SÍNDROME DE HIPERSENSIBILIDADE A FÁRMACOS/DRESS – 5 ANOS DE EXPERIÊNCIA NUM SERVIÇO DE DERMATOLOGIA

Felicidade Santiago, M. Manuel Brites, Mariana Cravo, José C. Cardoso, M. Miguel Caselas, Ricardo Viana, Margarida Gonçalves, Américo Figueiredo
Serviço de Dermatologia e Venereologia, Hospital da Universidade de Coimbra

RESUMO - A síndrome de hipersensibilidade a fármacos/DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) é uma reacção idiosincrásica grave que obriga, na maioria dos casos, o internamento hospitalar. O objectivo do estudo foi a caracterização clínico-evolutiva dos doentes com DRESS, hospitalizados no Serviço de Dermatologia ou sob a sua orientação, entre 2003 e 2007.

Foram avaliados retrospectivamente os dados de 42 doentes (17 homens/25 mulheres) com idades entre 17 e 93 anos (média 56,7). O alopurinol e os anti-epilépticos, em igual número, representaram 90,4% dos fármacos imputáveis. Nesta reacção adversa a pele estava envolvida em todos os 42 doentes, sob a forma de exantema maculo-papuloso em 38 (90,5%) ou eritema em 4 (9,5%), com edema facial em 30 (71,4%) e erosões da mucosa oral em 5 (11,9%). Coexistia febre em 31 doentes (73,8%) e adenopatia em 18 (42,9%). Analiticamente salientou-se a alteração das enzimas de citólise hepática em 31 doentes (73,8%) e a eosinofilia em 27 (64,3%), esta com um valor máximo, em média, 9,3 dias após o início dos sintomas. Além da terapêutica médica de suporte, 41 doentes (97,6%) efectuaram corticoterapia sistémica, com resposta favorável em todos os doentes. Após a alta, 28 doentes realizaram testes epicutâneos com os fármacos imputáveis, com 11 resultados positivos (39,3%), 9 à carbamazepina.

No fase inicial desta síndrome as lesões cutâneas dominam o quadro clínico, no entanto, o envolvimento visceral, que determina o prognóstico desta reacção adversa, tende a revelar-se posteriormente e com gravidade variável requerendo vigilância apertada para diagnóstico e tratamento precoce de possíveis complicações.

PALAVRAS-CHAVE - Reacção adversa a fármacos; Erupção cutânea; Envolvimento multi-orgânico; DRESS; Alopurinol; Anti-epilépticos.

DRUG HYPERSENSITIVITY SYNDROME/DRESS – FIVE YEARS OF EXPERIENCE IN A DERMATOLOGY DEPARTMENT

ABSTRACT - Drug hypersensitivity syndrome/DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) is a severe idiosyncratic reaction that requires hospital admission in the majority of the cases. The aim of this retrospective study was to evaluate the clinical and evolutive characteristics of the patients with DRESS admitted to the Department of Dermatology between 2003 and 2007.

We reviewed the data from 42 patients, 17 males and 25 females, aged 17 to 93 years (median 56.7 y), with the diagnosis of DRESS. The culprit drugs were anti-epileptics and allopurinol (19 patients in each group - 45.2%). The skin was affected in all patients, with maculo-papular rash in 38 (90.5%) and erythema in 4 (9.5%), facial edema in 30 (71.4%) and oral erosions in 5 patients (11.9%). Fever was detected in 31 patients (73.8%) and lymphadenopathy in 18 (42.9%). Among the laboratory findings we underline the elevation of the enzymes of hepatic cytolysis in 31 patients (73.8%) and eosinophilia in 27 (64.3%) with a maximum value 9.3 days after the beginning of the symptoms. In addition to medical support therapy 41 patients (97.6%) received systemic steroids and DRESS resolved completely without sequelae.

After discharge, 28 patients were patch tested with the suspected drugs with 11 positive results (39.3%), 9 to carbamazepine.

Artigo Revisão

In the initial phase of this syndrome cutaneous lesions may dominate the presentation, however, the visceral involvement, that determines the prognosis, often occurs later with the involvement of various organs with different intensity, therefore requiring vigilance for the early detection and treatment of possible complications.

KEY-WORDS- Adverse drug reaction, Drug skin rash, Multi-organic involvement, DRESS, Allopurinol, Antiepileptics.

Correspondência:

Dr.ª Felicidade Lusa Santiago

Serviço de Dermatologia e Venereologia

Hospitais da Universidade de Coimbra

Praceta Mata Pinto

3000-075 Coimbra

Tel.: 239 400 420

Fax: 239 400 490

Email: felicidade@santiago@hotmail.com

INTRODUÇÃO

As reacções cutâneas adversas a fármacos são uma complicação comum na prática clínica, sendo responsáveis por 3 a 8% das admissões hospitalares¹. A verdadeira incidência da síndrome de hipersensibilidade induzida por fármacos/DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) é desconhecida, estimando-se que ocorre entre 1/1000 a 1/10.000 exposições a fármacos como anti-epilépticos e sulfonamidas².

O DRESS é uma reacção cutânea aguda idiosincrática e potencialmente fatal, que se diferencia das reacções cutâneas comuns pelo envolvimento multi-visceral e pelo seu início tardio após a introdução do fármaco, tipicamente 2 a 6 semanas. Na maioria dos casos obriga o internamento hospitalar com suspensão imediata do fármaco suspeito. A reacção pode ser fatal, sem sequelas, no entanto um prognóstico fatal foi referido em 10 a 40% dos doentes, sendo a insuficiência renal ou hepática, sépsis e hemorragia gastro-intestinal as principais causas de morte^{3,4}.

O objectivo do presente estudo foi a caracterização clínico-evolutiva dos doentes hospitalizados com o diagnóstico de DRESS, procedendo-se posteriormente à comparação com os resultados já publicados na literatura. Pretendeu-se ainda comparar as características clínicas e laboratoriais do grupo de doentes com DRESS induzido pela anti-epiléptica pelo alopurinol.

MÉTODOS

Foi efectuada uma análise retrospectiva baseada na revisão das fichas clínicas dos doentes com o diagnóstico de DRESS hospitalizados no Serviço de Dermatologia ou sob a sua orientação, durante um período de 5 anos (Janeiro de 2003 a Dezembro de 2007).

O diagnóstico de DRESS foi efectuado com base em critérios clínicos (febre, exantema e adenopatia) e analíticos (eosinofilia, linfócitos atípicos/atípica, alteração das enzimas hepáticas ou alteração da creatinina/BUN), estando presentes em cada doente 3 ou mais dos critérios definidos por Bocquet et al.⁵ (Quadro 1).

Quadro 1

CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO DE DRESS Propostos por Bocquet et al.⁵

1. Erupção cutânea a fármacos*
2. Alterações hematológicas*
neutrofilia $\geq 1,5 \times 10^9/L$ ou presença de linfócitos atípicos
3. Envolvimento sistémico*
alteração $\geq 20\%$ de albumina ou hepática (transaminases $\geq 2\%$) ou renal (creatinina) ou presença de leucócitos eosinófilos

* Os critérios são obrigatórios com a presença de 2 critérios

Nos doentes estudados foram avaliadas as seguintes parâmetros: idade e sexo; fármacos imputáveis, com moderado a elevado grau de imputabilidade (3 - provável ou 4 - muito provável), segundo a crítica de imputabilidade de *Bigaud et al.*¹⁰; intervalo entre a introdução do fármaco e os primeiros sintomas, e entre estes e a sua suspensão; fármacos utilizados em concomitância; co-morbilidades; manifestações clínicas cutâneas e sistémicas; alterações laboratoriais nos amostras de sangue colhidas ao longo da hospitalização; tratamento efectuado e evolução; e resultados das testes ep cutâneos, efectuados de acordo com as guidelines para realização de testes cutâneos em toxicodermias⁸.

RESULTADOS

Foram incluídos 42 doentes, 17 homens e 25 mulheres, com idades entre 17 e 93 anos (média $56,7 \pm 20,6$). O internamento hospitalar durou em média 13,1 dias (± 4,4 dias).

1. Fármacos imputáveis, patologia que motivou a sua introdução, intervalo entre introdução do fármaco ao início da doença

Os fármacos clinicamente imputáveis com maior frequência foram o alopurinol (19 doentes - 45,2%) e os anti-epilépticos, também em 19 doentes, em particular o carbamazepina (13 doentes). (Quadro II) As mulheres foram mais frequentemente afectadas no grupo dos

anti-epilépticos (78,9%), enquanto que o DRESS ao alopurinol afectou particularmente doentes do sexo masculino (63,2%) e de um grupo etário mais elevado (65,9 anos). (Quadro II e IV)

A patologia que motivou a introdução do alopurinol foi a hiperuricémia assintomática em 13 doentes e a patologia gotosa nos restantes 6. Relativamente aos anti-epilépticos a sua introdução foi justificada por epilepsias convulsivas em 8 doentes, patologia psiquiátrica em 6, profilaxia de pós-operatório neuro-cirúrgico em 3, nevralgia do trigémino em 1 e polineuropatia igualmente em 1 doente.

O intervalo entre a introdução do fármaco suspeito e o início dos sintomas variou entre 5 e 60 dias (média $29,4 \pm 7,0$), não havendo diferença significativa entre o grupo do alopurinol (32,1 dias) e o dos anti-epilépticos (30,1 dias).

2. Co-morbilidades e hábitos medicamentosos

Em 31 doentes (73,8%) registaram-se co-morbilidades: 12 doentes com uma, 8 doentes com duas e 11 doentes com três ou mais co-morbilidades, sendo as mais frequentes a hipertensão arterial e o diabetes mellitus tipo 2.

Em 78,6% dos doentes existiram hábitos medicamentosos crónicos, com um fármaco em 8 doentes, dois em 5 doentes e três ou mais em 20 doentes. Destacamos pela prevalência as anti-hipertensivos (inibidores da enzima de conversão da angiotensina, diureticos e bloqueadores dos canais de cálcio), os anti-diabéticos orais e os estatínicos, fármacos que foram mantidos durante a hospitalização.

Apenas um doente referia história prévia de toxicodermia, tratada por um exantema retardado imputável ao Botrimil®.

3. Características clínicas do DRESS (Quadros III-V)

O sintoma de apresentação foi exclusivamente cutâneo em 38 doentes (90,5%). Nos restantes as manifestações iniciais foram febre e atingimento cutâneo, febre e sintomas respiratórios, febre e lesões mucosas e, noutro, apenas lesões na mucosa oral.

A pele foi atingida em todos os doentes, sob a forma de exantema maculo-papular (Fig. 1) em 38 (90,9%) e eritema discóide em 4 (9,5%), 3 dos quais relacionados com o alopurinol. O exantema teve habitualmente início no tronco ou na face e progressão cefalocaudal, havendo edema facial (Fig. 2) em 30 doentes (71,4%), com estouro de vesículas ou descolamento marcado. Habitualmente observaram-se lesões

Quadro II

FÁRMACOS IMPUTÁVEIS CLINICAMENTE NOS CASOS DE DRESS	
Alopurinol	19
Anti-epilépticos	19
Carbamazepina*	13
Fenitoína	2
Lamotrigina	2
Fenobarbital	1
Topiramato*	1
Outros fármacos	
Amoxicilina + ácido clavulânico	1
Sulfasalazina	1
Sulfonamida*	1
Ceftriaxona	1

* Em 19 dos 31 casos de DRESS incluídos que se tratam sempre de mulheres e no outro de um doente do sexo masculino e o último episódio foi no período pré-operatório e no pós-operatório imediato, de modo a ser considerado clinicamente imputável.

Artigo Revisão

Quadro III

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E ANALÍTICAS DOS DOENTES COM DRESS IMPUTÁVEL AOS ANTEPILEPTICOS											
Nº doente	Idade / sexo	Medicação Imputável	Atigénios auto-anticorpos/muco-oral	Febre	ADN	SGO e TGP	GGT e ALP	Alterações hematóc.	Alt. renal	Outras alterações	
1	56F	CBZ	Etió/leuc	+	0	+	GGT ++	Eos ++	0	0	
2	70F	CBZ	Etió/leuc	+	+	0	0	0	0	0	
2	46F	CBZ	EtióP	0	0	0	GGT +	Eos +	0	0	
4	45F	CBZ	EtióP	+	0	+	GGT +	0	0	0	
5	52/M	CBZ	BT	+	0	+	GGT +	Eos +	0	0	
6	57/M	CBZ	Etió/leuc	+	0	+	GGT +	Eos +	0	0	
7	44/M	FB	EtióP	+	0	0	0	Eos +	0	0	
8	44F	CBZ	EtióP	+	+	++	GGT ++ B ₁₂	0	0	0	
9	17F	UAG	Etió/leuc	+	+	+	0	0	0	0	
10	54F	UAG	Etió/leuc	0	0	0	GGT ++	0	0	0	
11	49F	FB	EtióP	0	+	++	GGT ++	0	0	0	
12	49/M	CBZ	Etió/leuc	+	0	+	0	Eos ++	0	0	
13	40F	CBZ	Etió/leuc	+	+	+	0	0	0	0	
14	70F	FB	Etió/leuc	+	0	0	GGT +	Eos ++	0	0	
15	46F	CBZ	Etió/leuc	0	0	+	GGT ++	0	0	0	
16	46F	CBZ	Etió/leuc	0	+	+	0	Eos ++	0	0	
17	52F	CBZ	Etió/leuc	+	+	+	GGT ++	Eos +	0	0	
18	54F	CBZ	Etió/leuc/leuc	+	+	+	GGT ++	0	0	0	
19	19F	TOP	Etió/leuc	+	+	++	GGT ++ B ₁₂	Eos ++	+	Fibr BT	
Total	51, 0 anos 44 15F		Etió 94,7% BT 5,3% Fibr 43,1% UAG 10,2%	72,7%	47,4%	72,7%	GGT 40,4% FA ++ 10,2%	Eos 32,6%	5,3%	BH 5,3% Fibr 5,3%	

CBZ - carbamazepina; FB - fenobarbital; TOP - topiramato; UAG - lamotrigina; ADN - a doença; SGO - transaminase; GGT - Gamma-GT; SFZ - sulfasalazina; Etió - etiologia etiológica; leuc - leucócitos; BT - bitemporal; Fibr - fibriloso; Eos - eosinofilia; GGT - gama-glutamato transferase (U < 42 U/L); TOP - transaminase gamma-glutamato (U < 40 U/L); GGT - gama-glutamato transferase (U < 49 U/L); B₁₂ - bitemporal; ALP - fosfatase alcalina (U < 137 U/L); 0 - valores normais; + - valores de 2x a 4x os superiores ao normal; ++ - valores de 10 vezes superiores ao normal; +++ - valores > 10 vezes superiores ao normal; Eos + - eosinofilia > 1000/mm³; Eos ++ - eosinofilia > 2000/mm³; LA - leucócitos atípicos; TP - tempo de protrombina; B₁₂ - anemia por deficiência de vitamina B₁₂; Fibr - fibriloso; BT - bitemporal.

em alvo oftálmico nos sem bolhas ou sinal de Nikolsky. Em 5 doentes existiam erisipelas de mucosa oral (11,9%). O prurido foi referido por 22 doentes (52,4%), mas não como sintoma dominante.

Em 31 doentes (73,8%) registou-se febre, que predominantemente atingiu valores superiores a 39°C, e resolveu

em menos de uma semana. Em 18 doentes eram palpáveis adenopatia periférica (42,9%), na maioria dolorosa e de localização cervical, à excepção do doente 4 em questão eram sub-mandibulares.

Hepatomegália foi detetada em ecografia e/ou ao exame objectivo em 3 doentes (7,1%), moderada em 2

Quadro IV

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E ANALÍTICAS DOS DOENTES COM DRESS IMPUTÁVEL AO ALOPURINOL									
Nº doente	Idade / sexo	Atividade em unidades/anos/moeda anual	Febre	ADN	SGO + TGP	GGT + AL	Alterações hematólogicas	Alterações renais	Outras alterações
30	52/F	Eto/Seco	+	+	+++	GGT ++ AL -	0	0	0
31	49/M	Eto/Seco	+	+	+++	GGT ++ AL -	Esc +	0	0
32	74/F	Eto/Seco/Cl	+	0	+++	GGT +	Esc ++ / LA	+	BH
33	70/F	EtoP	+	+	+++	GGT +	Esc +	0	0
34	37/M	Eto/Seco	+	0	++	GGT ++ AL -	Esc +	0	0
35	50/F	EtoP	0	0	+	GGT +	TP	+	Pain
36	30/M	DT/Seco	+	+	++	GGT +	Esc +	0	0
37	36/M	ET	0	0	+	0	Esc +	0	0
38	61/M	Eto/Seco/Cl	0	0	0	GGT +++	0	+	0
39	46/M	Eto/Seco	+	+	+++	GGT +	0	+	BH
40	50/M	Eto/Seco	0	0	++	GGT +	Esc +	+	0
41	35/M	Eto/Seco	+	+	0	0	Esc ++	0	0
42	76/F	DT/Seco	+	0	0	0	Esc ++	+	0
43	77/F	Eto/Seco/Cl	+	+	0	0	Esc +	0	0
44	66/M	Eto/Seco	0	0	0	0	Esc +	+	0
45	71/M	Eto/Seco	+	0	+++	GGT +	Esc ++ / TP	+	0
46	40/M	Eto/Seco	+	+	+	GGT ++ AL -	Esc +	0	0
47	64/F	EtoP	0	0	0	0	Esc ++	+	Pain
48	47/M	EtoP	+	+	+++	GGT ++ AL -	Esc ++	0	0
Total	60,9 anos 52M 8F	EtoP 64,2% ET 13,6% Eto 72,2% Cl 13,6%	40,4%	47,4%	40,4%	GGT: 55,4% AL: 25,3%	Esc 75% LA: 3,2% TP: 10,5%	47,4%	BH 10,5% Pain: 10,2%

GGT = co-fenotípico de TGP; AL = ácido aspartato; TGP = gama glutamilo transferase; ADN = atividade de aspartato aminotransferase; SGO = sorbitol desidrogenase; GGT = Co-fenotípico de TGP; TP = transaminase; Esc = esferocitose; BH = hemólise; Pain = dor abdominal; Eto = etileno glicol; Cl = cloroformo; DT = dióxido de titânio; Esc = esferocitose; LA = leucocitose; TP = transaminase; Esc = esferocitose; BH = hemólise; Pain = dor abdominal; Eto = etileno glicol; Cl = cloroformo; DT = dióxido de titânio; Esc = esferocitose; LA = leucocitose; TP = transaminase; Esc = esferocitose; BH = hemólise; Pain = dor abdominal.

casos (alopurinol e topiramato) e ligeira náusea (alopurinol), sem dor abdominal ou outras alterações hepáticas. Registaram-se 3 casos (7,1%) de envolvimento pulmonar, 2 com agudização de DPOC (Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica) e 1 com pneumonia intersticial.

Quando comparamos o grupo de doentes com DRESS induzido pelos anti-epilépticos e pelo alopurinol verificamos que não há diferenças significativas na presença de febre ou adenopatia, sendo de registar apenas a maior frequência de eritema no caso do alopurinol.

Artigo Revisão

Quadro V

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E ANALÍTICAS DOS DOENTES COM DRESS IMPUTÁVEL A OUTROS FÁRMACOS										
Nº doentes	Idade / sexo	Fármaco impunitivo	Alterações cutâneas, face / mucosas orais	Fóbito	ADN	SGO e TGP	GGT e RL	Alterações hematóc.	alt. renais	Outras alterações
29	59 F	TBC	Erd/face	+	0	+++	GGT +++ RL ++	0	0	BE
40	51 F	QdD	Erd/face	+	+	+++	GGT ++ RL ++	Ea ++ LA	0	0
41	41/M	AAd	Erd/face	+	0	+	0	Ea ++	0	0
46	59 F	SZ	Erd/face	+	0	++	GGT +	LA	0	0

GGT - gama glutâmico transpeptidase; RL - bilirrubina; ADN - ácido nucleico; TBC - tuberculose; QdD - Quercetin; AAd - acetaminofeno; SZ - sulfazalazina; Erd - eritema multiforme; face - face; mucosas orais - mucosas orais; ADN - ácido nucleico; SGO - serotonina; TGP - transaminase glutâmica; GG - gama glutâmico transpeptidase; RL - bilirrubina; Ea - eosinofilia; LA - leucocitose; BE - brucelose; D - diabetes mellitus; + - valores de 2 a 4 vezes superior ao normal; ++ - valores de 5 a 10 vezes superior ao normal; +++ - valores > 10 vezes superior ao normal; Ea ++ - eosinofilia > 3000/μL; Ea +++ - eosinofilia > 10000/μL; LA - leucocitose > 77,6 mil leucócitos/mm³; B - insuficiência biliar; F - insuficiência renal; + - valores de 2 a 4 vezes superior ao normal; ++ - valores de 5 a 10 vezes superior ao normal; +++ - valores > 10 vezes superior ao normal; Ea ++ - eosinofilia > 3000/μL; Ea +++ - eosinofilia > 10000/μL; LA - leucocitose > 77,6 mil leucócitos/mm³; B - insuficiência biliar; F - insuficiência renal; + - valores de 2 a 4 vezes superior ao normal; ++ - valores de 5 a 10 vezes superior ao normal; +++ - valores > 10 vezes superior ao normal; Ea ++ - eosinofilia > 3000/μL; Ea +++ - eosinofilia > 10000/μL; LA - leucocitose > 77,6 mil leucócitos/mm³; B - insuficiência biliar; F - insuficiência renal.

Quadro VI

	Leucócitos				Fóbito	ADN	Cholestase hepática				Colúmbio hepático				Insuficiência renal			Alterações renais
	ESR	ESR	Fócto	Leucócitos normais			B	+	++	+++	B	+	++	+++	B	+	++	
Antiepilépticos	14,7%	3,2%	63,1%	9,0%	19,7%	47,0%	36,2%	3,9%	16,8%	0%	31,0%	36,2%	4,7%	6%	47,4%	26,5%	36,2%	3,2%
Alopurinol	84,5%	10,8%	73,7%	11,0%	46,4%	47,0%	31,0%	16,8%	16,8%	26,8%	31,0%	40,7%	21%	5,2%	21%	47,4%	31,0%	47,0%

GGT - gama glutâmico transpeptidase; RL - bilirrubina; ADN - ácido nucleico; TBC - tuberculose; QdD - Quercetin; AAd - acetaminofeno; SZ - sulfazalazina; Erd - eritema multiforme; face - face; mucosas orais - mucosas orais; ADN - ácido nucleico; SGO - serotonina; TGP - transaminase glutâmica; GG - gama glutâmico transpeptidase; RL - bilirrubina; Ea - eosinofilia; LA - leucocitose; BE - brucelose; D - diabetes mellitus; + - valores de 2 a 4 vezes superior ao normal; ++ - valores de 5 a 10 vezes superior ao normal; +++ - valores > 10 vezes superior ao normal; Ea ++ - eosinofilia > 3000/μL; Ea +++ - eosinofilia > 10000/μL; LA - leucocitose > 77,6 mil leucócitos/mm³; B - insuficiência biliar; F - insuficiência renal; + - valores de 2 a 4 vezes superior ao normal; ++ - valores de 5 a 10 vezes superior ao normal; +++ - valores > 10 vezes superior ao normal; Ea ++ - eosinofilia > 3000/μL; Ea +++ - eosinofilia > 10000/μL; LA - leucocitose > 77,6 mil leucócitos/mm³; B - insuficiência biliar; F - insuficiência renal.

4. Características laboratoriais do DRESS (Quadros III-V)

Verificaram-se alterações hematológicas em 30 doentes (71,4%). A eosinofilia era um sinal frequente, sendo detectada (pelo menos numa das determinações) valores superiores a 800 eosinófilos/μL em 27 doentes (64,3%) e superiores a 1500 eosinófilos/μL, portanto obedecendo aos critérios de Azevedo, em 12 doentes (28,6%). O valor máximo de eosinofilia, 11.115 eosinófilos/μL (57%) foi observado num caso induzido pelo carbamazepina. A eosinofilia era muito discreta ou estava mesmo ausente no início do quadro, atingindo o valor máximo por vezes tardiamente, como num caso induzido pelo topiramato (suspensão 10 dias após o início dos sintomas) em que obtivemos o valor máximo ao 20º dia. O pico máximo de eosinofilia ocorreu entre o 4º e

20º dia de avaliação (média 9,3 ± 4,6). Em 3 doentes (7,1%) foram observadas linfócitos atípicos e em 2 (4,7%) trombocitopenia ligeira (plaquetas 100.000 e 108.000/μL).

Em 35 doentes (83,3%) foram detectadas alterações da função hepática, sobretudo de citólise, mas em 4 doentes detectou-se exclusivamente colestase. Dos 31 doentes (73,8%) com citólise hepática, 15 doentes tinham valores de transaminase glutâmica oxaloacética (TGO) e/ou transaminase glutâmica pirúvica (TGP) 2 a 4 vezes superior ao normal, 7 entre 4 e 10 vezes superior ao normal e 9 doentes tinham valores 10 vezes superior ao normal, 7 dos quais no grupo do alopurinol e 2 em DRESS relacionados com outros fármacos. A gama glutâmil transpeptidase (GGT) estava elevada em 28 doentes, associada a citólise em 24 e isolada em 4, 3 das



Fig. 1 - Exantema maculopapuloso no contexto de DRESS imputável ao clozapina.

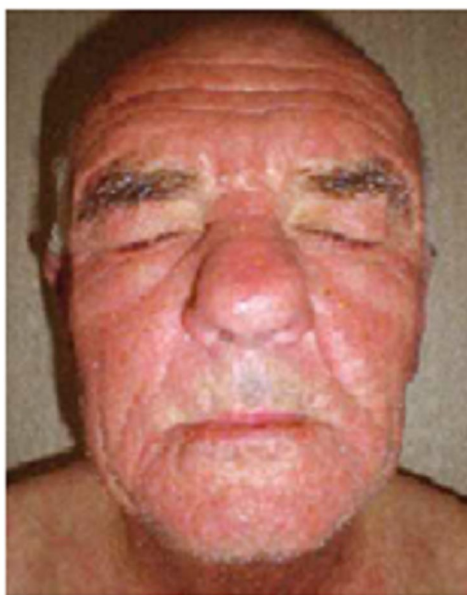


Fig. 2 - Edema facial no contexto de DRESS imputável ao clozapina.

quis relacionados com anti-epilépticos. A fosfatase alcalina e a bilirrubina total estavam elevadas, respectivamente, em 9 e 4 doentes.

Em 4 doentes houve sinais clínicos e laboratoriais de insuficiência hepática que não vieram sem sequelas (2 relacionados com o clozapina, 1 com o tenoxicam e outro com o topiramato). Num dos casos associado ao clozapina a insuficiência hepática foi muito grave e a hipótese de transplantação hepática de urgência foi equacionada.

A lactato desidrogenase (LDH) estava elevada em 31 doentes (73,8%), com uma média de 812,3U/L (4 vezes o limite superior do normal).

Em 10 doentes (23,8%) houve aumento da creatinina e ácido uréico, 9 dos casos atribuídos ao clozapina e 1 ao topiramato.

O proteinograma electroforético e o dosamento de imunoglobulinas efectuados em 11 doentes (26,2%) evidenciaram hipogamaglobulinémia moderada em dois doentes, num da fracção G e outro da fracção M.

A pesquisa de anticorpos (IgM e IgG) anti-EBV (vírus Epstein-Barr) e anti-CMV (citomegalovírus) em 16 doentes (38%) e anti-HHV-6 (hepes vírus humano tipo 6) em 8 doentes (19%) revelou resultados negativos ou imunidade prévia. Apenas num dos doentes e na única colheita realizada foi detectada "IgM positiva fraca" e "IgG positiva" para HHV-6 durante fase aguda. Noutro doente, que posteriormente se revelou portador assintomático do vírus da hepatite C, obtivemos resultados positivos (IgG e IgM) para vários vírus nomeadamente HSV-1 (herpes simplex vírus tipo 1) e HAV (vírus da hepatite A), que negativaram completamente em menos de 3 meses.

5. Tratamento e evolução

A primeira medida foi a suspensão do fármaco clinicamente imputável o que se verificou, em média, 5,25 dias (mín. 0; máx. 15) após o início dos sintomas. Este período não foi significativamente superior nos casos mais severos, nomeadamente nos 4 casos de insuficiência hepática grave, em que a média foi 5,5 dias. A suspensão mais tardia do fármaco (aos 15 dias) ocorreu num doente com DRESS imputável ao clozapina com entorquia, mas com evolução favorável. (Quadro IV, doente 32).

Em 8 doentes que necessitaram de manter tratamento anti-epiléptico foi utilizado sem problemas o ácido valproico. Num caso de DRESS induzido pela carbamazepina, a introdução de fenobarbital na hospitalização originou um agravamento da toxicidade obrigando à sua suspensão. (Quadro III, doente 12).

Artigo Revisão

Além da terapêutica médica de suporte foram aplicadas em todos os doentes corticosteróides tópicos e emolientes. Em 41 doentes (97,6%) foi efectuada corticoterapia oral (metilprednisona 0,5 a 1 mg/Kg/ dia) com redução progressiva por um período total médio de 29,4 dias (10 a 60 dias). Não houve registo de recidiva em a suspensão da corticoterapia, contudo em alguns casos, houve necessidade de reajustar a redução do dose e prolongar a corticoterapia por sinais incipientes de recidiva do quadro cutâneo. A evolução foi favorável em todos os doentes e sem sequelas cutâneas ou de outros órgãos.

Meses após a cura completa 3 doentes tiveram reacção exclusivamente cutânea ou associada a febre ligeira na sequência da toma de outras fármacos: Roxapen®, amoxicilina e paracetamol, e carbamazepina, neste caso numa doente com DRESS induzido pela fenitína.

6. Testes epicutâneos

Após a redução da toxiemia 28 doentes (66,6%) realizaram testes epicutâneos, com os fármacos puros incorporados em vaselina a 1 e 10% e, ocasionalmente também a 20% (Chemotechnique DiagnosticaTM ou produtos gentilmente cedidos pela indústria farmacêutica e preparados pelo O.FalderTM). No caso do topiramato os testes foram efectuados com o pó do comprimido de Topamax® diluído em água e em vaselina a 30%. Obtivemos 11 resultados positivos (39,3%). Nove dos 11 doentes testados reagiram à carbamazepina nas diferentes concentrações (+D2 e D4) (Fig. 3), 1 ao topiramato (+D2/D3) e 1 ao tenoxicam (+D2/D3). Todas as 19 doentes testadas com alopurinol e o seu metabólito oxipurinol tiveram resultados negativos.

DISCUSSÃO

Desde a sua individualização como DRESS^o ou DDIWCHS (Drug-induced Delayed Multorgan Hypersensitivity Syndrome)¹⁷ têm sido publicados vários estudos de revisão^{18,19}, entre os quais uma compilação recente de Reynier et al. que incluiu 216 doentes¹⁹. De um modo global, os resultados obtidos no estudo actual são semelhantes ou comparáveis aos publicados no que diz respeito à maioria dos parâmetros avaliados (Quadro VI).

Os fármacos imputáveis clinicamente com mais frequência neste estudo, alopurinol e antiepilépticos, são também os principais desencadeantes de DRESS que

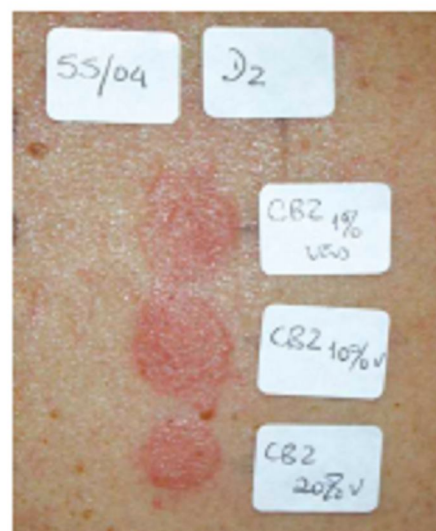


Fig. 3 - Resultados positivos às 48 horas de um teste epicutâneo à carbamazepina.

encontramos referenciadas. Salientamos a ocorrência de um caso imputável ao topiramato, o segundo relatado na literatura¹⁴.

O alopurinol, implicado em 45,2% dos doentes, e sobretudo no sexo masculino, é um inibidor da xantina-oxidase e o fármaco mais usado no tratamento do gota, mas em 13 doentes foi prescrito por hiperuricémia assintomática. A sua utilização questiona-se, face ao risco de toxiemia grave e ao facto da associação de hiperuricémia e doença cardiovascular não estar tão bem estabelecida como outros se pensava. Cerca de 0,4% dos doentes medicados com alopurinol podem apresentar DRESS, especialmente os portadores de insuficiência renal ou a fazer terapia concomitante com diuréticos furoídicos²⁰.

Assim, a expressividade dos dados relativos à presença de co-morbilidades (73,8%) e poli-medicação (78,6%) não pode ser ignorada. A propensão para desenvolver uma reacção cutânea aumenta com o número de fármacos ingeridos¹⁸ e com a existência de reacções adversas prévias, o que foi observado apenas num dos nossos doentes. Contudo 3 doentes referiram

Quadro VII

COMPARAÇÃO DOS RESULTADOS DO PRESENTE ESTUDO (H.U.C.) COM ESTUDOS DE REVISÃO PREVIAMENTE PUBLICADOS						
	H.U.C.	Stear NW et al ¹²	Ibáñez M et al ¹³	McFadden et al ¹⁴	Bilgen DT et al ¹⁵	Reyrie O et al ¹⁶
Nº de doentes estudados	42	53	22	38	18	216
Atingimento cutâneo	100%	87%	100%	100%	100%	73-100%
Edema facial	71,4%	-	-	77%	0%	-
Febre	73,8%	-	100%	100%	100%	52-100%
Adenopatia	42,9%	72%	75%	72%	25%	< 30%
Esotórax	64,3%	20,2%	75%	90%	41%	> 30%
Leucócitos elevados	7,1%	5,6%	-	-	-	-
Aumento TGO/TGP	73,8%	57%	54,5%	90%	67%	> 60%
Aumento creatinina / azoto único	23,8%	17%	-	40%	20%	42% (depois)

reacções cutâneas adversas na toma ulterior de fármacos, alguns deles sem aparente relação com o fármaco que deu origem ao DRESS.

O atingimento cutâneo, a primeira manifestação de DRESS na maioria dos nossos doentes, pode ser indistinguível, numa fase inicial, de uma toxidermia com padrão de exantema maculo-papuloso e, portanto, de menor gravidade. A presença de edema facial e periorbitário, linfadenopatia (por vezes generalizada e dolorosa) ou febre, que podem antecipar ou ocorrer simultaneamente com o quadro cutâneo, bem como a história de introdução de alopurinol ou anti-epilépticos nos 2 últimos meses, deverão levantar o suspeito de DRESS, sendo então mandatório a realização de exames complementares de diagnóstico.

O envolvimento de órgãos internos é variável podendo manifestar-se apenas tardiamente (1 a 2 semanas depois, ou mesmo 1 mês), como se exemplifica pelo doente com DRESS imputável ao tenoxicam que só apresentou sinais de atingimento hepático grave 9 dias após a primeira observação médica.

A eosinofilia, achado presente em 64,3% dos nossos doentes, constitui uma característica fundamental desta toxidermia. Sabe-se que o valor da eosinofilia varia consoante vários factores, desde o fármaco envolvido até à fase da toxidermia em que se encontra o doente¹⁷. Na realidade, e ainda que o valor absoluto de eosinófilos mais elevado tenha sido detectado num caso de DRESS à arbutazepina, este sinal foi mais frequente no DRESS induzido pelo alopurinol (79%) comparativamente aos

anti-epilépticos (52,6%). Salientamos ainda que a eosinofilia pode ser difusa 1 a 2 semanas, como em vários dos nossos casos, e pode ocorrer mesmo após normalização das directões das enzimas hepáticas¹⁸.

De forma semelhante ao observado noutros estudos, a elevação das enzimas de origem hepática foi a alteração analítica mais frequente atingindo 73,8% dos doentes, 9 dos quais com valores de TGO/TGP 10 vezes superior ao normal. O envolvimento hepático pode agravar durante várias semanas após a suspensão do fármaco, como num dos casos de insuficiência hepática em que o agravamento foi lentamente progressivo até às 3 semanas após a suspensão do alopurinol, altura em que o doente chegou a ser propostado para transplantação hepática. A hepatite grave, com icterícia, aumenta significativamente o risco de mortalidade, o que não se verificou nos casos do presente estudo¹⁹. Salientamos ainda que em 4 doentes o envolvimento hepático foi apenas abstrativo/colestático, coarctado que não encontramos descrito na literatura.

O envolvimento renal ocorreu mais frequentemente nos casos imputáveis ao alopurinol, tal como tem sido referido na literatura^{19,20}. O envolvimento pulmonar, observado em apenas 3 doentes, é também descrito mais raramente no DRESS.

Não ocorreu atingimento cardíaco nem neurológico nos nossos doentes, nem outras manifestações raras como artrite, pancreatite, artrite e mielite, só esporadicamente relatadas na literatura^{19,20}. Relembra-se que nenhum caso de linfite foi observado, no entanto, não

Artigo Revisão

foi efectuado de forma sistemática o estudo da função linfocitária. O hipotiróidismo, complicação rara no DRESS, surge habitualmente ao fim de 2 meses⁸.

Bystrzik et al. propuseram alguns padrões de doença associados a fármacos desencadeadores de DRESS. Além as principais características do DRESS são febre e lesões cutâneas do tipo de necrólise epidérmica tóxica no caso da lamotrigina, não observadas nos casos 2 anos; disfunção renal e eosinofilia sem febre meses após início do alopurinol, mas no nosso estudo a febre estava presente em 68,4% dos doentes; edema das parótidas, eosinofilia, alterações cardíacas e pneumonia eosinofílica com a minociclina, fármaco que no nosso estudo não foi responsável por nenhum caso de DRESS; e sintomas gastro-intestinais e pneumonia vírica como observámos. No nosso estudo após comparar o grupo do alopurinol com o dos anti-epilépticos encontramos a maior batematologia e maior prevalência de eosinofilia no grupo do alopurinol, assim como a maior gravidade de alterações hepáticas e maior frequência de enteradenite. (Quadro VI)

Relacionando à relação que se tem vindo a estabelecer entre DRESS e hipogamaglobulinémia e/ou reacção viral, nomeadamente do HHV-6, o presente estudo é marcadamente insuficiente para analisar ou corroborar os dados da literatura^{14,15}.

Todos os fármacos clinicamente suspeitos foram prontamente suspensos, não estando contudo os casos mais graves associados a um atraso no suspenso como é habitualmente referido na literatura. Dada a possibilidade de reactividade cruzada entre anti-epilépticos aromáticos, observada em 2 casos do presente estudo e que pode atingir os 75%, o ácido valproico constitui uma alternativa já bem reconhecida na manutenção do tratamento anti-epiléptico^{14,15}.

A maioria dos autores advoga o uso de corticoterapia sistémica, de forma mais consensual do que na síndrome de Stevens-Johnson ou no necrólise epidérmica tóxica, embora existam estudos controversos¹⁶. Em 97,6% dos doentes incluídos no nosso estudo essa foi a terapia de eleição e todos os doentes tiveram uma boa evolução clínica e laboratorial, sem mortalidade ou sequelas orgânicas.

Os resultados obtidos nos testes epicutâneos, com destaque para a elevada positividade à carbamazepina (9/11 doentes testados), reforçam a sua utilidade (quando positiva) na confirmação da imputabilidade do fármaco e consolidam a hipótese de hipersensibilidade retardada tipo IV no DRESS^{14,15}. A negatividade de dois testes epicutâneos ao alopurinol e seu metabolito tem sido já reportada noutros estudos⁸.

Em conclusão, o DRESS constitui uma reacção adversa induzida por fármacos de uso corrente como os anti-epilépticos e o alopurinol, este último muitas vezes prescrito na hiperuricémia assintomática. O atingimento cutâneo está sempre presente e associa-se a um envolvimento visceral de gravidade variável, que deve ser avaliado de forma sistemática e serializada com recurso à realização de exames complementares, como são exemplo as propostas por Krawiec et al¹⁷ a que adicionamos, sobretudo no sentido de esclarecer a etiopatogenia desta síndrome: o proteinograma electroforético, o dosamento de imunoglobulinas e os estudos virais, não apenas serológicos, mas sempre que disponível também a pesquisa de ADN viral do HHV-6^{14,15} (Quadro VIII).

Quadro VIII

PROPOSTA DE EXAMES COMPLEMENTARES DE DIAGNÓSTICO A Realizar no Início e a Repetir Regularmente* no Decurso da Evolução do DRESS
<ul style="list-style-type: none">• Hemograma (incluindo leucograma) e plaquetas*• Leucócitos atípicos**• TGO, TGP, FA, GOT, LDH*• Creatinina/ácido urico**• Sumário de urina tipo I*• Proteinograma electroforético e dosamento de imunoglobulinas• Serologias virais (2 culturas): HHV-6/HHV-8 (ADN viral)• Dosamento de hormónios tireóideos (após 2-3 meses de seguimento)• Outros exames, conforme as alterações (ex. radiografia de tórax se sintoma respiratório)

BIBLIOGRAFIA

1. Shear NH, Spielberg SP: Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. In vitro assessment of risk. *J Clin Invest* 82: 1826-32 (1988).
2. Schläpfer RG, Shear NH: Antiepileptic drug hypersensitivity syndrome. *Epilepsia* 39: S3-7 (1998).
3. Sonthheimer RD, Haupt KR: DIDMOHS: A proposed consensus nomenclature for the drug-induced delayed multiorgan hypersensitivity syndrome. *Arch Dermatol* 134: 874-6 (1998).
4. Roujeau JC, Stem RS: Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med* 331: 1272-85 (1994).
5. Bacquet H, Bogaert M, Roujeau JC: Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms: DRESS). *Semin Cutan Med Surg* 15: 250-7 (1996).

6. Bégaud B, Evraux JC, Jouglard J, Lapier G: Implication of the unexpected or toxic effects of drugs. Actualization of the method used in France. *Thérapie* 40:111-8 (1985).
7. Moore N, Bieur M, Roux G, Lapi E, Bégaud B, Boissiere F, Royer RJ: Adverse drug reaction monitoring: doing it the French way. *Lancet* Nov 9: 1056-8 (1985).
8. Barbaud A, Gonçalo M, Bruyzeel D, Birkner A: Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Contact Dermatitis* 45:321-8 (2001).
9. Babo M, Karalay M, Akoungur VL, Homan S, Yücel A, Acar MA, Memişoglu HR: The anticonvulsant hypersensitivity syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 17:399-401 (2003).
10. Muller P, Dubreil P, Mahé A, Lemaury I, Selszer B, Deloumeaux J, Ströbel M: Drug Hypersensitivity Syndrome in a West-Indian population. *Eur J Dermatol* 13:478-81 (2003).
11. Bohan KH, Masouri TE, Wilson NM: Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: implications for pharmacological care. *Pharmacotherapy* 27:1425-39 (2007).
12. Peyrière H, Dausse O, Breton H, Demoly P, Coaglio M, Bloyac JP, Hillaire-Buys D: Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? *Br J Dermatol* 155:422-8 (2006).
13. Schiavino D, Nicora E, Buonanno A, Masumi S, Ribattini E, Roncallo C, Lombardo C, Alorai C, Pecora V, Comadri C, De Rivaquale T, Patriarca O: A case of type IV hypersensitivity to topiramate and carbamazepine. *Contact Dermatitis* 52: 161-2 (2005).
14. Oufiérrez-Madros A, Lizarzalde-Palacios E, Martínez-Odrizola P, Miguel-De la Villa F: Fatal allopurinol hypersensitivity syndrome after treatment of asymptomatic hyperuricaemia. *BMJ* 17:623-4 (2005).
15. Nigen S, Knowles SR, Shear NH: Drug eruptions: approaching the diagnosis of drug-induced skin diseases. *J Drugs Dermatol* 2: 278-99 (2003).
16. Knowles SR, Shapiro LE, Shear NH: Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: incidence, prevention and management. *Drug Saf* 21: 489-501 (1999).
17. Wolf R, Orion E, Maroz B, Metz H: Life-threatening acute adverse cutaneous drug reactions. *Clin Dermatol* 23: 171-81 (2005).
18. Gupta A, Eggo MC, Utrecht J, Cribb AE, Daneman D, Bieder MJ, Shear NH, Carman M, Spielberg SP: Drug-induced hypothyroidism: the thyroid as a target organ in hypersensitivity reactions to anticonvulsants and sulfonamides. *Clin Pharmacol Ther.* 51: 56-67 (1992).
19. Shihara T, Inaoka M, Kano Y: Drug-induced hypersensitivity syndrome (DHS): A reaction induced by a complex interplay among herpesviruses and antiviral and antidrug immune responses. *Allergol Int* 55: 1-8 (2006).
20. Chang JI, Kim SC: Anticonvulsant hypersensitivity syndrome associated with Epstein-Barr virus reactivation. *Yonsei Med J* 48:317-20 (2007).
21. Kano Y, Inaoka M, Shihara T: Association between anticonvulsant hypersensitivity syndrome and human herpesvirus 6 reactivation and hypogammaglobulinemia. *Arch Dermatol* 140: 183-8 (2004).
22. Descomps V, Valance A, Edinger C, Fille AM, Grossin M, Lebrun-Vignes B, Belaich S, Ciclor B: Association of human herpesvirus 6 infection with drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. *Arch Dermatol* 137:301-4 (2001).
23. Tai S, Simonart T: Management of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS syndrome): An update. *Dermatology* 206: 353-6 (2003).
24. Alanko K: Patch testing in cutaneous reactions caused by carbamazepine. *Contact Dermatitis* 29: 254-7 (1993).
25. Barbaud A: Drug patch testing in systemic cutaneous drug allergy. *Toxicology* 209: 209-16 (2005).
26. Fernandes B, Gonçalo M, Moreno A, Figueiredo A: Seis casos de hiper-sensibilidade à carbamazepina. *Trab Soc Port Dermatol Venereol* 59: 481-8 (2001).
27. Gonçalo M, Bruyzeel D: Mechanisms in Cutaneous Drug Hypersensitivity Reactions. In Zhai H, Wilhelm KP, Maibach HI (Eds) *Maruzli and Maibach's Dermatotoxicology*, 7th ed. CRC Press, Boca Raton, 2008, pp259-268.
28. Vieira R, Gonçalo M, Figueiredo A: Testes epicutâneos ao dapirind e allopurinol em doentes com toxicodermia ao dapirind. *Trab Soc Port Dermatol Venereol* 62: 247-53 (2004).
29. Knowles SR, Utrecht J, Shear NH: Idiosyncratic drug reactions: the reactive metabolite syndrome. *Lancet* 356: 1587-91 (2000).