

Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

Clínica Universitária de Pediatria

Ano Letivo 2015/2016



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

Trabalho Final de Mestrado Integrado em Medicina

***Drug reaction with eosinophilia and
systemic symptoms (DRESS)***

Estudo baseado num caso clínico

Autor: Rúdi Mauro Pereira Fernandes

Orientador: Professora Doutora Ana Margarida Neves

Elaborado segundo o novo acordo ortográfico

Abreviaturas

AGEP - Pustulose Exantemática Generalizada Aguda

AINES - Anti-inflamatórios não esteroides

ALT - Alanina aminotransferase

AM - Alergia medicamentosa

AST - Aspartato aminotransferase

DIHS - Drug Induced Hypersensitivity Syndrome

DRESS - Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms

HLA - Antígeno leucocitário humano

Ig - Imunoglobulina

LDH - Desidrogenase láctica

MNI - Mononucleose Infecciosa

NET - Necrólise Epidérmica Tóxica

OMS - Organização Mundial de Saúde

PNV - Plano Nacional de Vacinação

PT - *Patch test*

RAM - Reação adversa a medicamento

RegiSCAR - Register of Severe Cutaneous Adverse Reactions

SSJ - Síndrome Stevens-Johnson

TCR - Recetores de células T

TP - Teste de provocação

TT - Temperatura timpânica

TTL - Testes de transformação linfocitária

VEB - Vírus Epstein-Barr

Índice

Resumo	4
Abstract	5
1 - Introdução	6
1.1 - <i>Definição e classificação das reações adversas a medicamentos</i>	6
1.2 - <i>A importância da confirmação diagnóstica</i>	7
1.3 - <i>Introdução ao DRESS síndrome</i>	7
2 - Caso clínico	9
3 - Discussão	11
3.1 - <i>Fisiopatologia</i>	11
3.2 - <i>Fármacos</i>	12
3.3 - <i>Manifestações clínicas</i>	12
3.4 - <i>Síndrome Mononucleosico</i>	14
3.5 - <i>Histologia</i>	15
3.6 - <i>Diagnóstico</i>	15
3.7 - <i>Tratamento</i>	16
4 - Conclusão	17
Agradecimentos	18
Bibliografia	19
Anexos	22

Resumo

Introdução: *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms* (DRESS) é uma síndrome rara, que corresponde a uma grave reação de hipersensibilidade a medicamentos. É caracterizada pelo aparecimento de lesões exantemáticas polimórficas, febre e disfunção multi-orgânica. O síndrome DRESS é uma entidade particularmente rara nas crianças.

Caso clínico: Criança de 31 meses de idade, sexo masculino, com antecedentes de artrite séptica, gengivoestomatite viral e rinite alérgica. É trazida ao serviço de urgência por exantema máculo-papular eritematoso pruriginoso, e febre (TT 38°C), ao 8º dia de amoxicilina e ácido clavulânico. Ao exame objetivo apresentava moderado edema centro-facial, angioedema da língua e murmúrio vesicular rude. Laboratorialmente apresentava linfocitose atípica, elevação das transaminases hepáticas e aumento do ratio proteínas/creatinina na urina. A serologia para o vírus Epstein-Barr foi positiva para Ac. Anti-VCA-IgG e Ac. Anti-EBNA-IgG. As restantes serologias encontravam-se negativas.

Conclusão: O DRESS síndrome é uma reação adversa medicamentosa (RAM) grave com características clínicas bem definidas e um complexo mecanismo fisiopatológico. O reconhecimento precoce deste quadro, a suspensão imediata do medicamento suspeito e a implementação de medidas de suporte revelam-se fundamentais no prognóstico e na redução da morbidade/mortalidade destes pacientes. Neste caso clínico, o diagnóstico baseou-se na história clínica, no risco associado de certos medicamentos e em testes *in vivo* para a droga suspeita. A biopsia de pele sugestiva de RAM com a presença de eosinófilos e testes de hipersensibilidade não imediata, *Patch tests*, revelaram-se métodos úteis na confirmação de DRESS induzido por β -lactâmicos.

Abstract

Introduction: Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) syndrome is an uncommon but serious hypersensitivity drug reaction. It is characterized by a polymorphic disseminated eruption with fever and multiple organ dysfunction. DRESS syndrome is a rare clinical condition in children.

Case Report: A 31 months-old boy, with a history of septic arthritis, aphthous stomatitis and allergic rhinitis. The patient developed a diffuse and pruritic maculopapular rash, associated with fever (TT 38°C) after 8 days of amoxicillin/clavulanate therapy. On the physical examination: centro-facial edema, angioedema of the tongue and rough vesicular breath sound. Laboratory findings revealed atypical lymphocytosis, elevated serum transaminases, and discrete elevation of protein/creatinine ratio on urinalysis. Positive Ac. Anti-VCA-IgG and Ac. Anti-EBNA-IgG for Epstein-Barr virus. Other serologic studies were negative.

Conclusion: DRESS is a severe adverse drug reaction with unique clinical features and complex pathological-mechanisms. Early recognition of these reactions, withdrawal of possible causative drugs and adequate supportive care are mainstays of improving patient prognosis and reduce morbidities/mortality. In this study the diagnosis is based on clinical history, the associated risk of some drugs to trigger DRESS, and the *in vivo* testing of the suspected drug. Skin biopsy with eosinophils suggests a cutaneous drug reaction and delayed hypersensitivity test, in our case patch tests, were a safe and useful method in confirming the culprit drug in DRESS induced β -lactam.

1 - Introdução

1.1 - Definição e classificação das reações adversas a medicamentos

Uma reação adversa a medicamento (RAM) é definida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como uma resposta nociva e não intencional a um medicamento administrado na dose standard, por via adequada, com o objetivo profilático, terapêutico ou diagnóstico.¹

Nas crianças, as RAMs constituem um importante problema de saúde pública. Numa revisão de 17 estudos prospetivos, verificou-se que a RAM constituía o principal motivo de internamento em 2.1% das crianças hospitalizadas, sendo 39.3% destas situações graves com risco de vida. Verificou-se ainda uma incidência de RAM de 9.5% nas crianças hospitalizadas e 1.5% no ambulatório.²

RAMs podem ser classificadas como tipo A, mais frequentes (85 a 90% das RAMs) e previsíveis pelo conhecimento das propriedades farmacológicas do medicamento, ou tipo B (reações de hipersensibilidade), mais raras (aproximadamente 15%) e imprevisíveis. As reações do tipo B podem estar associadas a mecanismos imunológicos, denominando-se neste caso de uma alergia medicamentosa (AM) no seu sentido estrito, ou não imunológicos, por mecanismos de intolerância ou de idiosincrasia.³

As AMs apresentam um grande polimorfismo clínico, que reflete diretamente a grande diversidade e o pouco conhecimento dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos.

Cronologicamente as AMs podem ser divididas em imediatas e não-imediatas, dependendo do intervalo de tempo desde a administração do medicamento e o aparecimento dos sintomas. AMs imediatas, mediadas por basófilos e mastócitos IgE-dependentes, ocorrem normalmente na primeira hora após a administração do fármaco. Enquanto que, AMs não-imediatas, ocorrem frequentemente alguns dias após o tratamento, estando associadas na grande maioria dos casos a mecanismos mediados pela ação dos linfócitos T ativados.

Estas AMs podem ser classificadas de acordo com o seu mecanismo imunopatológico, assumindo qualquer dos quatro mecanismos clássicos de reações imunológicas (Tipo I ao IV) descritos por *Gell e Coombs*.⁴ (Anexo 1)

1.2 - A importância da confirmação diagnóstica

Um diagnóstico preciso de AM possibilita a segura implementação de corretas medidas terapêuticas, tranquilizando o paciente e o seu médico assistente. Para medicamentos amplamente utilizados como β -lactâmicos, anti-inflamatórios não esteroides (AINES) e anestésicos locais, a simples evicção do fármaco não é suficiente. Nestes casos é necessário demonstrar o mecanismo imunológico exato envolvido, seja ele mediado por anticorpos ou por células T, para que seja classificado como AM. A não realização destes procedimentos leva, em muitos casos, à incorreta remoção do fármaco, anulando uma possível opção terapêutica viável e comprometendo frequentemente os tratamentos de primeira linha destes pacientes. No entanto a evicção é uma opção válida, até que uma observação especializada seja possível.⁴

1.3 - Introdução ao DRESS síndrome

“*Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome*” é uma rara e potencialmente fatal reação adversa medicamentosa, com uma taxa de mortalidade estimada de 10%.⁵

Apesar da sua grande variabilidade clínica, apresenta-se frequentemente como exantema morbiliforme com febre, linfadenopatias, anormalidades hematológicas e disfunção multi-orgânica.⁵

Esta síndrome, primeiramente atribuída a anticonvulsivantes, tem sido reportada sob diversos nomes, incluindo “anticonvulsant hypersensitivity syndrome”, “drug induced hypersensitivity syndrome (DIHS)”, “DRESS” ou nomes relacionados com o fármaco responsável (e.x. “phenytoin hypersensitivity”), com o órgão mais proeminentemente afetado ou com doenças caracteristicamente semelhantes (e.x. “drug-induced pseudolymphoma”).⁶ A atual definição desta síndrome foi proposta por *Bocquet et al.*⁷ em 1996 e atualizada em 2007 pelo “Register of Severe Cutaneous Adverse Reactions (RegiSCAR) Study Group”.⁸

O exato mecanismo fisiopatológico do DRESS não é claro, sendo geralmente considerado como uma reação de hipersensibilidade tipo IVb, a medicamentos e seus metabolitos reativos. No entanto, uma série de polimorfismos genéticos e reativação de membros da família *Herpesviridae* (vírus Epstein-Barr, Cytomegalovirus, vírus

Varicella Zoster, Herpesvírus Humano 6 e 7), têm vindo a ser considerados e implicados.⁹

A incidência do DRESS é desconhecida, no entanto, estima-se que o risco médio da população se encontre entre 1:1000 e 1:10000 exposições medicamentosas.¹⁰ Um recente estudo retrospectivo reportou uma prevalência de 2.5 em 10000 pacientes hospitalizados.¹¹

Embora continue a não existir um consenso universal sobre a definição do DRESS síndrome, o grupo RegiSCAR sugeriu uma série de critérios de inclusão e um sistema de pontuação (Anexo 2), de modo a facilitar a seleção de doentes com variabilidade clínica, e excluir outras condições clinicamente semelhantes.¹²

Neste artigo é apresentado um caso de DRESS síndrome em idade pediátrica após a administração de amoxicilina.

2 - Caso clínico

Criança de 31 meses de idade, sexo masculino, caucasiano, primeiro filho de casal não consanguíneo, com um irmão de 4 meses de idade, saudável.

Dos antecedentes pessoais, destacam-se artrite séptica da articulação tibio-társica a *Kingella spp.*, aos 2 anos de idade, tendo sido realizada artrocentese e lavagem articular, sendo medicado com Cefuroxima; episódios febris recorrentes durante o 26º e 27º mês de vida com recurso ao serviço de urgência, que foram atribuídos a gengivo-estomatite de provável etiologia viral; e sintomatologia de rinite de provável etiologia alérgica, medicada com dicloridrato de cetirizina (*Zyrtec*®) por períodos.

O período gestacional e neonatal decorreram sem intercorrências, tendo iniciado a diversificação alimentar aos 4 meses de idade. Não há história prévia de reações alérgicas medicamentosas. Plano nacional de vacinação (PNV) encontra-se atualizado; realizou as seguintes vacinas extra-plano: Prevenar® 13, Rotarix® e Bexsero®. Os pais negam viagens recentes ou história de transfusões sanguíneas.

É trazido ao serviço de urgência por exantema máculo-papular eritematoso pruriginoso e febre (TT 38°C), ao 8º dia de amoxicilina e ácido clavulânico, que cumpria devido a lesão cutânea facial traumática. Pais referiram ingestão de “sushi” pela primeira vez no dia anterior. O exantema de instalação súbita, que cedia à digitopressão e com dermografismo, inicialmente limitado à face e tronco, sofreu posterior generalização e atingimento palmo-plantar. Concomitantemente apresentava moderado edema centro-facial, angioedema da língua e murmúrio vesicular rude. Não se evidenciou envolvimento ocular ou das mucosas, assim como linfadenopatias ou organomegalias.

Avaliação complementar inicial revelou linfocitose, com 6% de linfócitos reativos, elevação das transaminases hepáticas: alanina aminotransferase (ALT) 440 U/L; aspartato aminotransferase (AST) de 139 U/L; uma desidrogenase láctica (LDH) de 976 U/L e IgE total de 208 U/mL. As IgEs específicas revelaram-se negativas para β-lactâmicos, ácaros, peixe, leite, ovo, trigo, gramíneas ou ervas. A análise sumária de urina revelou um discreto aumento do ratio proteínas/creatinina (1.5 mg/mg). A serologia para o vírus Epstein-Barr (VEB) foi positiva para Ac. Anti-VCA-IgG e Ac.

Anti-EBNA-IgG, encontrando-se negativa para Ac. Anti-VCA-IgM. As restantes serologias, nomeadamente para Citomegalovirus, Parvovirus, Herpesvírus tipo 1, 2, 6 e 7, como para Mycoplasma Pneumoniae revelaram-se negativas.

Perante este quadro é colocada a hipótese de toxidermia medicamentosa secundária a terapêutica antibiótica, pelo que, é decidido suspender a administração de amoxicilina e ácido clavulânico. É iniciada corticoterapia oral com prednisolona 30 mg por dia durante 3 dias e hidroxizina 20 mg por dia durante 6 dias.

No 2º dia de tratamento apresentou algumas petéquias e pequenas sufusões hemorrágicas de novo, localizadas ao nível da região frontal e periorbitária, sem agravamento ao longo do internamento.

O exame histopatológico da biópsia de lesão na região glútea esquerda, revelou necrose isolada de um queratinócito na epiderme e espongiose da derme superficial, associada a infiltrado linfocitário perivascular com eosinófilos. (Figura 1) A Ecografia abdominal não revelou alterações, nomeadamente hepáticas ou renais.

No 5º dia de internamento apresentou franca melhoria clínica, com regressão completa das lesões exantemáticas e do edema facial, tendo alta para o domicílio. À segunda semana pós-internamento revelou normalização completa dos resultados laboratoriais.

Os *Patch-tests* para β -lactâmicos revelaram reação positiva tardia à Amoxicilina às 48h.

No seguimento aos 6 meses, mantém evicção dos β -lactâmicos, apresentando-se com bom estado geral e sem manifestações clínicas ou laboratoriais de doença.

3 - Discussão

3.1 - Fisiopatologia

O mecanismo fisiopatológico do DRESS é complexo e não está totalmente esclarecido. É amplamente considerado como sendo uma reação de hipersensibilidade a medicamentos e seus metabolitos.^{5,6,12}

Vários modelos explicativos de reações de hipersensibilidade mediadas por células T, como *hapten hypothesis*, *p-i concept* e *altered self-repertoire model*, enfatizam a importância da interação de determinados medicamentos com o antígeno leucocitário humano (HLA) e com os receptores de células T (TCR).^{13,14} No entanto, esta interação com o sistema imune não parece, por si só, suficiente para explicar a exuberância deste quadro clínico. Indivíduos portadores de HLA específicos e/ou mutações em genes que codificam enzimas responsáveis pela metabolização dos fármacos, têm demonstrado um maior risco/suscetibilidade de desenvolver DRESS.^{5,12}

Estudos recentes têm atribuído grande importância ao papel da reativação de *Herpesvírus* na patogênese do DRESS.^{10,13-17} A reativação do vírus Epstein-Barr (VEB), apesar de não específica, foi detectada em aproximadamente 74% dos pacientes com DRESS.¹⁶ Se esta reativação é um evento principal, ou um evento secundário na fisiopatologia desta síndrome, permanece em debate. De acordo com o *danger model*¹³, na presença de replicação viral, as moléculas co-estimuladoras e pro-inflamatórias estão sobre-reguladas. Este estado de “alerta” induzido por um processo infeccioso ou inflamatório basal, provoca uma diminuição do limiar de ativação, predispondo, direta ou indiretamente, a uma resposta mediada por células T específicas contra o fármaco. Alguns autores colocam ainda a hipótese de serem as células T vírus-específicas, e não fármaco-específicas, as responsáveis pela lesão de órgão alvo.¹⁵ Segundo o *heterologous immunity model*¹⁸, uma reação cruzada entre células T memória vírus-específicas e complexos HLA-fármaco-hapteno, está na base da reativação viral. *Picard et al.*¹⁵ demonstrou que populações de células T CD8⁺ de pacientes com DRESS reconheciam epítopos do vírus Epstein-Barr (VEB).

No entanto, são necessárias mais evidências para clarificar a interação entre os medicamentos, *Herpesvirus* e a resposta imunitária do hospedeiro em pacientes com DRESS.

3.2 - Fármacos

Inúmeros medicamentos têm sido associados ao DRESS, porém o seu espectro é limitado. Num estudo prospetivo de 117 casos de uma população adulta, levado a cabo por *Kardaun et al.*⁶ os antiepiléticos (35% dos casos) foram o grupo farmacológico mais reportado, seguidos pelo alopurinol (18% dos casos). Porém, num estudo realizado numa população pediátrica, verificou-se uma maior associação desta patologia com os antibióticos, sendo que o cotrimoxazol (33% dos casos) e a amoxicilina (10% dos casos) foram os medicamentos mais reportados.¹⁹ Esta discrepância entre estudos acredita-se que esteja relacionada com a frequência de utilização de determinados fármacos por grupo etário.

Recentemente *Renda et al.*⁹ verificou uma associação entre medicamentos que contenham um anel aromático na sua estrutura química e o DRESS síndrome. Todos os 91 casos de DRESS reportados neste estudo, foram atribuídos a medicamentos com estas características. No entanto o inverso não se verifica, sugerindo que a presença de um anel aromático é só um fator, entre muitos outros, associado a esta síndrome.

3.3 - Manifestações clínicas

Dada a grande variabilidade de apresentação clínica do DRESS, o seu diagnóstico requer muitas vezes um alto índice de suspeição e julgamento clínico. Embora o DRESS apresente um variado leque de possíveis manifestações cutâneas, o exantema maculo-papular é o padrão mais frequente. Geralmente precedido por uma fase prodrómica, caracterizada por febre e prurido, é facilmente confundido com exantemas virais, particularmente frequentes nesta faixa etária. Inicialmente caracterizado por uma erupção cutânea inespecífica de aspeto morbiliforme, semelhante a outras RAM menos graves, pode posteriormente progredir para uma forma generalizada e infiltrativa, envolvendo em 79% dos casos, mais de 50% da área corporal. O edema facial, especialmente periorbitário e na região média da face como descrito no caso clínico, está presente em 76% dos casos, e constitui, em associação ao exantema, um sinal de alarme e evocativo para o diagnóstico de DRESS. Não tão

frequente é o comprometimento das mucosas (56%), que quando presente é geralmente leve, sob a forma de queilite ou inflamação da cavidade oral, ao invés de lesões erosivas extensas vistas no Síndrome Stevens-Johnson (SSJ) e na Necrólise Epidérmica Tóxica (NET). Após a fase aguda, o exantema assume geralmente uma aparência mais violácea com descamação difusa progressiva.^{5,6,12}

O envolvimento multiorgânico é outro fator diagnóstico de alarme e que o diferencia de outros tipos de RAM. O comprometimento de pelo menos um órgão interno, ocorre em aproximadamente 90% dos pacientes, sendo que, em 50% a 60% destes, dois ou mais órgãos estão envolvidos. O fígado (75%), o rim (37%) e o pulmão (32%) são os órgãos mais frequentemente afetados. Em casos mais raros e atípicos o coração, o baço, o trato gastrointestinal, o sistema nervoso central e endócrino podem também estar envolvidos.^{5,6,12}

Em concordância com o descrito na literatura o nosso paciente apresentou uma hepatite com padrão predominantemente hepatocelular, verificando-se um aumento significativo e transitório da AST e ALT, com normalização dos seus valores ao 8º dia de doença.^{20,21} Um estudo recente verificou que os antibióticos (especialmente os β -lactâmicos) foram o principal grupo farmacológico associado ao DRESS com disfunção hepática. O tempo médio de recuperação das provas hepáticas em pacientes com DRESS (8 dias: com um intervalo de 3-22 dias) foi significativamente mais longo do que aquele verificado em pacientes com SSJ/NET (3 dias: com intervalo de 2-4 dias).²⁰

A severidade da disfunção renal varia desde um leve aumento dos níveis de creatinina sérica à falência renal aguda com necessidade de hemodiálise. No nosso paciente, o aumento do ratio proteínas/creatinina na urina levanta a hipótese de um comprometimento da função renal com proteinúria significativa, através de uma extrapolação da análise sumária de urina.²²

O envolvimento pulmonar manifesta-se por sintomas não específicos, incluindo tosse não produtiva, taquipneia e dispneia, que podem ser complicados com pneumonia intersticial e pleurite. Para constituir um critério de diagnóstico seria necessário evidência imagiológica ou histopatológica de alterações pulmonares intersticiais, ou registo de anormalidades no lavado bronco-alveolar ou na gasometria arterial.¹² De qualquer modo, as alterações verificadas na auscultação pulmonar do

nosso paciente durante a admissão refletem algum comprometimento respiratório em fase inicial da doença.

Várias alterações hematológicas têm sido descritas em pacientes com DRESS; linfocitose atípica, presente no nosso caso, e/ou eosinofilia são as mais relevantes.¹² Os linfócitos atípicos, muitas vezes considerados característicos desta síndrome, encontram-se presentes em 67% dos casos,⁶ e aparentam ser um indicador de envolvimento hepático.²¹ Apesar do nosso paciente não ter apresentado uma contagem de eosinófilos passível de ser incluída como critério de diagnóstico, revelou uma elevação progressiva da sua contagem, com um pico ao 18º dia. A pronta remoção do fármaco e respetivo tratamento poderão ter controlado e impedido esta elevação. Outras alterações incluindo leucocitose ou leucopenia, neutrofilia, monocitose, linfocitose, trombocitose ou trombocitopenia estão também descritas na literatura.^{5,6,12}

3.4 - Síndrome Mononucleosico

A mononucleose infecciosa (MNI) é uma doença “longa e misteriosa”²³ de causa infecciosa que tem como agente etiológico mais frequente o vírus de Epstein-Barr (VEB).²⁴ Apesar de maioritariamente assintomática nesta faixa etária²⁵, a MNI apresenta frequentemente manifestações clínicas e alterações analíticas sobreponíveis ao DRESS.¹⁷ Laboratorialmente destaca-se a presença de linfócitos atípicos pleomorfos, que correspondem aos linfócitos T ativados e elevação ligeira a moderada das transaminases hepáticas (ALT e AST).²⁴ Clinicamente, o aparecimento de um exantema com características morbiliformes ou papulares, geralmente limitado aos membros e ao tronco, é descrito em cerca de 5% dos casos.²⁵ Em crianças com MNI, a administração de amoxicilina induz em cerca de 30% dos casos o aparecimento de um *rash* cutâneo semelhante ao descrito no nosso caso clínico.²⁶ Estes factos, parecem apoiar a participação destes agentes na patogénese do DRESS. Neste caso, a história clínica prévia do paciente e os marcadores de infecção anterior e de convalescença do VEB (Ac. Anti-VCA-IgG e Ac. Anti-EBNA-IgG) são evocativos do seu envolvimento nesta patologia.

3.5 - Histologia

A biopsia de lesões cutâneas pode ser útil, porém não está indicada em todos os casos. Em RAMs do tipo I, habitualmente mediadas por IgE, os resultados da biopsia são frequentemente inespecíficos, não sendo indicada nestes casos. Se há suspeita de DRESS, Síndrome Stevens-Johnson, Necrólise Epidérmica Tóxica ou Pustulose Exantemática Generalizada Aguda (AGEP), as lesões cutâneas devem ser biopsadas prontamente.³ Apesar de não existirem alterações histopatológicas patognomônicas de DRESS, uma observação cuidadosa das lâminas, poderá auxiliar no diagnóstico diferencial de patologias com manifestações cutâneas semelhantes. Na epiderme, a espongirose e necrose de queratinócitos são as alterações mais frequentes. A derme, contém geralmente um moderado infiltrado linfocitário perivascular, geralmente com a concomitante presença de eosinófilos (84%), neutrófilos (53%) e linfócitos atípicos (36%). Alterações estas semelhantes às descritas no exame histopatológico da biopsia da lesão cutânea do nosso paciente. Na maioria dos casos foram ainda reportadas um largo espectro de alterações vasculares, compreendendo desde alterações *minor* a vasculites.²⁷

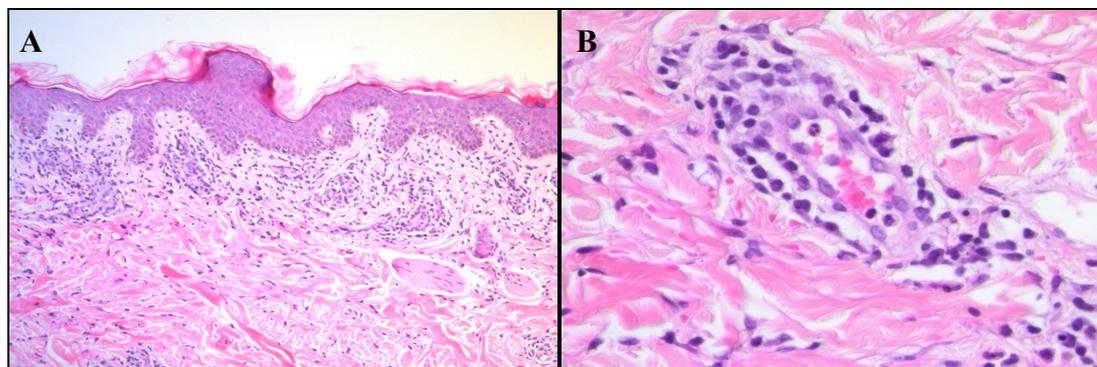


Figura 1 - Biopsia da lesão cutânea: epiderme sem alterações, apenas com necrose isolada de um queratinócito (Fig. 1A); edema da derme superficial com infiltrado linfocitário perivascular com alguns eosinófilos (Fig. 1B). (imagens gentilmente cedidas pelo Prof. Soares de Almeida e a Dr^a. Maria Sanches)

3.6 - Diagnóstico

Determinar o medicamento responsável por uma RAM desta gravidade é crucial, porém a sua identificação nem sempre é simples. Após a recuperação completa e num intervalo ótimo entre 6 semanas e 6 meses, podem ser realizados outros procedimentos que auxiliam o diagnóstico.³ Apesar do teste de provocação

(TP) ser o *gold standard* no estabelecimento do diagnóstico de AMs, a sua utilização está totalmente contra-indicada em casos de RAM graves, pois põe em risco a vida do paciente.^{4,12}

Patch tests (PT) para AM não-imediatas, e em casos especiais, testes de transformação linfocitária (TTL), são dois testes que podem ajudar a identificar o medicamento responsável pela AM.³ Um estudo prospectivo de 2014²⁸ demonstrou a excelente sensibilidade dos PT no diagnóstico de reações alérgicas não-imediatas à amoxicilina. Pelo seu elevado valor preditivo positivo mas baixo valor preditivo negativo, um PT positivo é um bom indicador de AM, porém, um resultado negativo não permite excluí-la.²⁹ O TTL é um procedimento *in vitro* que quantifica a ativação de células T em resposta a medicamentos. Para AM não-imediatas a β -lactâmicos, este teste revelou uma sensibilidade aproximada de 70%.¹² No entanto, por não existirem ainda valores *standardizados* para diversos agentes, não são recomendados por norma. Contudo, deve ser considerado em casos de AM graves com *Patch tests* negativos.

3.7 - Tratamento

O tratamento primordial para o DRESS, e o único consensual, é a suspensão do fármaco suspeito o mais precocemente possível, de modo a limitar a progressão da doença nos indivíduos afetados.^{10,29}

Várias medidas de suporte como, antipiréticos e anti-histamínicos para alívio das manifestações cutâneas são preconizados.²⁹

O tratamento com corticoides sistêmicos é, atualmente, a terapêutica de manutenção mais amplamente aceite. Após alguns dias de tratamento, verifica-se frequentemente significativa melhoria clínica e laboratorial.²⁹ No entanto, carecem estudos nesta área, pelo que as suas indicações, tempos de administração e influência em *outcomes*, não estão definidos. Outras alternativas incluem imunoglobina intravenosa, plasmaferese e imunossupressores; Todavia, os estudos realizados têm mostrado *outcomes* variáveis e resultados pouco conclusivos.¹²

4 - Conclusão

No caso clínico descrito, a presença de manifestações características de DRESS como: febre, exantema maculo-papular extenso com edema centro-facial, disfunção multiorgânica, linfocitose atípica e história de exposição anterior a vírus da família Herpesvírus; aliadas a uma biopsia sugestiva de DRESS e um PT positivo para a amoxicilina às 48h, permitiram confirmar o diagnóstico.

Dada a grande morbidade clínica e eventual mortalidade associada a esta patologia, o reconhecimento precoce do quadro clínico e a suspensão imediata do medicamento suspeito, conjuntamente com a implementação de medidas de suporte adjuvantes revelaram-se cruciais na abordagem deste caso.

Pretendemos com a apresentação deste caso clínico chamar a atenção para a compreensão e o diagnóstico precoce desta rara mas potencialmente fatal patologia.

Agradecimentos

Gostaria de começar por agradecer à Professora Doutora Ana Margarida Neves, por aceitar ser a minha orientadora deste trabalho final de mestrado, bem como toda a disponibilidade demonstrada e apoio proporcionado. Sem a sua orientação, a concretização deste trabalho não teria sido possível.

Agradeço também à Doutora Cristiana Freixo, por todo o apoio prestado no início da realização deste trabalho.

Ao Professor Soares de Almeida e à Doutora Maria Sanches, pelo amável fornecimento das imagens em anexo nesta tese.

À Professora Doutora Maria do Céu Machado, Diretora do Serviço de Pediatria do Hospital de Santa Maria, por ter permitido a elaboração desta tese no seu serviço.

Bibliografia

1. International drug monitoring: the role of national centres. Report of a WHO meeting. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 1972;498:1-25.
2. Impicciatore P, Choonara I, Clarkson A, Provasi D, Pandolfini C, Bonati M. Incidence of adverse drug reactions in paediatric in/out-patients: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Br J Clin Pharmacol.* 2001;52(1):77-83. doi:10.1046/j.0306-5251.2001.01407.x.
3. Noguera-Morel L, Hernandez-Martin A, Torrelo A. Cutaneous drug reactions in the pediatric population. *Pediatr Clin North Am.* 2014;61(2):403-426. doi:10.1016/j.pcl.2013.12.001.
4. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy.* 2014;69(4):420-437. doi:10.1111/all.12350.
5. Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: Part I. Clinical perspectives. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68(5). doi:10.1016/j.jaad.2013.01.033.
6. Kardaun SH, Sekula P, Valeyrie-Allanore L, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): An original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. *Br J Dermatol.* 2013;169(5):1071-1080. doi:10.1111/bjd.12501.
7. Bocquet H, Bagot M, Roujeau JC. Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms: DRESS). *Semin Cutan Med Surg.* 1996;15(4):250-257. doi:10.1016/S1085-5629(96)80038-1.
8. Kardaun SH, Sidoroff A, Valeyrie-Allanore L, et al. Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? *Br J Dermatol.* 2007;156(3):609-611. doi:10.1111/j.1365-2133.2006.07704.x.
9. Renda F, Landoni G, Bertini Malgarini R, et al. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS): A National Analysis of Data from 10-Year Post-marketing Surveillance. *Drug Saf.* 2015;38(12):1211-1218.

- doi:10.1007/s40264-015-0343-3.
10. Belver MT, Michavila A, Bobolea I, Feito M, Bellon T, Quirce S. Severe delayed skin reactions related to drugs in the paediatric age group: A review of the subject by way of three cases (Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis and DRESS). *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2015;44(1):83-95. doi:10.1016/j.aller.2015.02.004.
 11. Lee HY, Tay LK, Thirumoorthy T, Pang SM. Cutaneous adverse drug reactions in hospitalised patients. *Singapore Med J*. 2010;51(10):767-774.
 12. Chen Y-C, Cho Y-T, Chang C-Y, Chu C-Y. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: A drug-induced hypersensitivity syndrome with variable clinical features. *Dermatologica Sin*. 2013;31(4):196-204. doi:10.1016/j.dsi.2013.09.006.
 13. Schrijvers R, Gilissen L, Chiriac AM, Demoly P. Pathogenesis and diagnosis of delayed-type drug hypersensitivity reactions, from bedside to bench and back. *Clin Transl Allergy*. 2015;5:31. doi:10.1186/s13601-015-0073-8.
 14. Wheatley LM, Plaut M, Schwaninger JM, et al. Report from the National Institute of Allergy and Infectious Diseases workshop on drug allergy. In: *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. Vol 136. ; 2015:262-271.e2. doi:10.1016/j.jaci.2015.05.027.
 15. Picard D, Janela B, Descamps V, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a multiorgan antiviral T cell response. *Sci Transl Med*. 2010;2(46):46ra62. doi:10.1126/scitranslmed.3001116.
 16. Chen Y-C, Chiang H-H, Cho Y-T, et al. Human herpes virus reactivations and dynamic cytokine profiles in patients with cutaneous adverse drug reactions --a prospective comparative study. *Allergy*. 2015;70(5):568-575. doi:10.1111/all.12602.
 17. Nanishi E, Hoshina T, Ohga S, Nishio H, Hara T. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms during primary Epstein-Barr virus infection. *J Microbiol Immunol Infect*. 2015;48(1):109-112. doi:10.1016/j.jmii.2014.06.012.
 18. Pavlos R, Mallal S, Ostrov D, et al. T cell-mediated hypersensitivity reactions to drugs. *Annu Rev Med*. 2015;66:439-454. doi:10.1146/annurev-med-050913-022745.
 19. Ahluwalia J, Abuabara K, Perman MJ, Yan AC. Human herpesvirus 6

- involvement in paediatric drug hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol*. 2015;172(4):1090-1095. doi:10.1111/bjd.13512.
20. Lee T, Lee YS, Yoon SY, et al. Characteristics of liver injury in drug-induced systemic hypersensitivity reactions. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69(3):407-415. doi:10.1016/j.jaad.2013.03.024.
 21. Lin IC, Yang HC, Strong C, et al. Liver injury in patients with DRESS: A clinical study of 72 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72(6):984-991. doi:10.1016/j.jaad.2015.02.1130.
 22. Carlotti AP, Franco PB, Facincani I, Hering SE. [Protein/creatinine ratio in single urine samples for the semiquantitation of proteinuria in children with nephrosis]. *J Pediatr (Rio J)*. 1998;74(5):404-410.
 23. Paul J, Bunnell W. The presence of heterophile antibodies in infectious mononucleosis. *Am J Med Sci 18390*. 1932;183(90).
 24. Videira Amaral JM. *Tratado de Clínica Pediátrica*. 2^a ed. Abbott Laboratórios; 2013.
 25. Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson JL, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. McGraw-Hill Education; 2015.
 26. Chovel-Sella A, Ben Tov A, Lahav E, et al. Incidence of rash after amoxicillin treatment in children with infectious mononucleosis. *Pediatrics*. 2013;131(5):e1424-e1427. doi:10.1542/peds.2012-1575.
 27. Skowron F, Bensaid B, Balme B, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): Clinicopathological study of 45 cases. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2015;29(11):2199-2205. doi:10.1111/jdv.13212.
 28. Ben-Said B, Arnaud-Butel S, Rozieres A, et al. Allergic delayed drug hypersensitivity is more frequently diagnosed in drug reaction, eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome than in exanthema induced by beta-lactam antibiotics. *J Dermatol Sci*. 2015;80(1):71-74. doi:10.1016/j.jdermsci.2015.07.014.
 29. Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: Part II. Management and therapeutics. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68(5). doi:10.1016/j.jaad.2013.01.032.

Anexos

Type response	Type of immune response	Pathophysiology	Clinical symptoms	Typical chronology of the reaction
I	IgE	Mast cell and basophil degranulation	Anaphylactic shock Angioedema Urticaria Bronchospasm Cytopenia	Within 1 to 6 h after the last intake of the drug
II	IgG and complement	IgG and complement-dependent cytotoxicity		5–15 days after the start of the eliciting drug
III	IgM or IgG and complement or FcR	Deposition of immune complexes	Serum sickness Urticaria Vasculitis	7–8 days for serum sickness/urticaria 7–21 days after the start of the eliciting drug for vasculitis
IVa	Th1 (IFN- γ)	Monocytic inflammation	Eczema	1–21 days after the start of the eliciting drug
IVb	Th2 (IL-4 and IL-5)	Eosinophilic inflammation	Maculopapular exanthema, DRESS	1 to several days after the start of the eliciting drug for MPE 2–6 weeks after the start of the eliciting drug for DRESS
IVc	Cytotoxic T cells (perforin, granzyme B, FasL)	Keratinocyte death mediated by CD4 or CD8	Maculopapular exanthema, SJS/TEN, pustular exanthema	1–2 days after the start of the eliciting drug for fixed drug eruption 4–28 days after the start of the eliciting drug for SJS/TEN
IVd	T cells (IL-8/CXCL8)	Neutrophilic inflammation	Acute generalized exanthematous pustulosis	Typically 1–2 days after the start of the eliciting drug (but could be longer)

Anexo 1 – Classificação das alergias medicamentosas de acordo com *Gell e Coombs*. (Adaptado de Demoly P. *et al.*)⁴

Assessment/ Score	-1	0	1	Comment
Fever $\geq 38.5^\circ\text{C}$	No/U	Yes	Yes	Acute episodes
Enlarged lymph nodes	No/U	No/U	Yes	>1 cm, ≥ 2 different areas (right side plus left side is not adequate)
Eosinophilia		No/U	Yes	Score 2 for extreme eosinophilia
Eosinophils $\geq 0.7 \times 10^9/\text{L}$ or $\geq 10\%$ if leukocyte $< 4.0 \times 10^9/\text{L}$		No/U	Yes	• Eosinophils $\geq 1.5 \times 10^9/\text{L}$ or $\geq 20\%$ if leukocyte $< 4.0 \times 10^9/\text{L}$
Atypical lymphocytes		No/U	Yes	Onset < 21 days prior to hospitalization
Skin rash		No/U	Yes	≥ 2 symptoms: purpuric changes (other than legs), facial edema, infiltration, psoriasisiform desquamation
Extent >50% body surface area	No	No/U	Yes	Score -1 if results fit any other specific dermatopathologic diagnosis
Rash suggesting DRESS	No	U	Yes	Excluding other causes, score maximum of 2
Biopsy suggesting DRESS	No	Yes/U	Yes	• ALT > 2 \times UNL, twice on successive dates
Organ involvement		No/U	Yes	• D-bil > 2 \times UNL, twice on successive dates
Liver: any 1 criterion		No/U	Yes	• AST, T-bil, ALP all >2 \times UNL, once
Kidney: any 1 criterion		No/U	Yes	• Creatinine > 1.5 \times patient's baseline, twice on successive dates
Lung: any 1 criterion		No/U	Yes	• Proteinuria > 1 g/day, hematuria, decreased creatinine clearance or decreased GFR
Muscle/Heart: any 1 criterion		No/U	Yes	• Evidence of interstitial lung (CT, x-ray)
		No/U	Yes	• Abnormal bronchoalveolar lavage fluid or biopsy specimen
		No/U	Yes	• Abnormal blood gases
		No/U	Yes	• Raised serum CPK > 2 \times UNL
		No/U	Yes	• Raised isoenzyme fractions: CPK-MM (skeletal muscle), CPK-MB (heart muscle)
		No/U	Yes	• Raised troponin T (>0.01 $\mu\text{g/L}$)
		No/U	Yes	• Abnormal imagings, including chest x-ray, echocardiogram, ECG, EMG, CT, or MRI
Pancreas		No/U	Yes	Amylase and/or lipase > 2 \times UNL
Other organs		No/U	Yes	Spleen, thyroid gland, central nervous system, gastrointestinal tract
Rash resolution ≥ 15 days	No/U	Yes	Yes	Score 1 if ≥ 3 tests are performed and negative
Excluding other causes		Yes	Yes	At least 2 tests are negative and 1 U: negative
Hepatitis A, B, C		No/U	Yes	At least 1 test is negative and 1 U: negative
Mycoplasma/chlamydia		No/U	Yes	Sampling within 3 days of index date
Antinuclear antibody		No/U	Yes	
Blood culture		No/U	Yes	
Final Score		No/U	Yes	

Final scores: <2: excluded; 2-3: possible; 4-5: probable; > 5: definite. EBV/CMV and HHV6/7 are also recorded; results, however, do not influence the score. ALP = alkaline phosphatase; ALT = alanine transaminase; AST = aspartate transaminase; CMV = cytomegalovirus; CPK = creatine phosphokinase; CPK-MB = creatine phosphokinase-muscle/brain type; CPK-MM = creatine phosphokinase-muscle type; CT = computed tomography; D-bil = direct bilirubin; DRESS = drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms; EBV = Epstein-Barr virus; ECG = electrocardiogram; EMG = electromyogram; GFR = glomerular filtration rate; HHV = human herpesvirus; MRI = magnetic resonance image; T-bil = total bilirubin; U = unknown; UNL = upper normal limit.

Anexo 2 – Sistema de pontuação do grupo RegiSCAR para o diagnóstico de DRESS. (Adaptado de Y.-C. Chen *et al.*)¹²