

Síndrome DRESS associada a Atenolol: relato de caso e breve revisão de literatura

DRESS Syndrome associated with Atenolol: case report and brief literature review

Síndrome de DRESS asociado a Atenolol: reporte de un caso y breve revisión de la literatura

DOI:10.34119/bjhrv7n3-283

Submitted: May 10th, 2024

Approved: May 31st, 2024

Carlos Eduardo Reis Silva

Residente em Clínica Médica

Instituição: Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora, Universidade Federal de Mato Grosso

Endereço: Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil

E-mail: carloskadu06@gmail.com

Mariana Nunes Martins

Residente em Dermatologia

Instituição: Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora, Universidade Federal de Minas Gerais

Endereço: Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil

E-mail: mari.nunes7@hotmail.com

Lucas Ribeiro de Andrade Nascimento

Residente em Infectologia

Instituição: Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora

Endereço: Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil

E-mail: lao.ufjfgv@gmail.com

Igor Lobato de Assis Paula e Silva

Residente em Infectologia

Instituição: Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora, Universidade Vila Velha

Endereço: Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil

E-mail: igor.infecto@gmail.com

Marcio Luís Velter Filho

Residente em Dermatologia

Instituição: Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora, Centro Universitário de Maringá

Endereço: Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil

E-mail: marcio.velterfilho@gmail.com

Matheus Nehrer Rodrigues

Residente em Dermatologia

Instituição: Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora

Endereço: Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil

E-mail: matheusnehrer@hotmail.com

Simone Caruso Bonetti

Residência em Dermatologia

Instituição: Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora, Instituto Lauro de Souza Lima

Endereço: Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil

E-mail: simonecbdermato@yahoo.com.br

Cristiane Marcos Soares Dias Ferreira

Residência em Infectologia

Instituição: Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora

Endereço: Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil

E-mail: cristianemsd@terra.com.br

RESUMO

A síndrome DRESS (reação a drogas com eosinofilia e sintomas sistêmicos) é uma reação de hipersensibilidade induzida por determinadas drogas, com diagnóstico de difícil realização devido a sintomas inespecíficos como febre, rash maculopapular e disfunções orgânicas com alta mortalidade (cerca de 10 %). O objetivo deste trabalho foi descrever um caso de DRESS grave associado ao uso de Atenolol, uma droga que raramente causa tal condição e também realizar uma breve revisão de literatura sobre esse tema. Paciente do sexo masculino, 47 anos, com quadro de exantema maculopapular associado a eosinofilia e disfunções orgânicas. Diagnóstico realizado por meio do Sistema de Registro Europeu de Reações Adversas Cutâneas Graves (RegiSCAR), com paciente apresentando 6 pontos (diagnóstico definido). Necessidade de tratamento em UTI (Unidade de Terapia Intensiva), com melhora importante do quadro após terapêutica com corticoterapia. É fundamental a alta suspeição de síndrome DRESS para a realização de diagnóstico precoce e instituição da terapêutica adequada, influenciando no melhor prognóstico.

Palavras-chave: DRESS, Atenolol, RegiSCAR, corticoterapia.

ABSTRACT

DRESS syndrome (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) is a hypersensitivity reaction induced by certain drugs, with a difficult diagnosis due to non-specific symptoms such as fever, maculopapular rash and organic dysfunctions with high mortality (around 10%). The objective of this work was to describe a case of severe DRESS associated with the use of Atenolol, a drug that rarely causes such a condition, and also to carry out a brief literature review on this topic. Male patient, 47 years old, with maculopapular rash associated with eosinophilia and organic dysfunctions. Diagnosis carried out using the European Severe Cutaneous Adverse Reactions Registry System (RegiSCAR), with the patient presenting 6 points (definite diagnosis). Need for treatment in the ICU (Intensive Care Unit), with significant improvement in the condition after corticosteroid therapy. High suspicion of DRESS syndrome is essential for early diagnosis and implementation of appropriate therapy, influencing the best prognosis.

Keywords: DRESS, Atenolol, RegiSCAR, corticosteroid.

RESUMEN

El síndrome DRESS (reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos) es una reacción de hipersensibilidad inducida por determinados fármacos, de difícil diagnóstico por síntomas inespecíficos como fiebre, erupción maculopapular y disfunciones orgánicas con una elevada mortalidad (alrededor del 10%). El objetivo de este trabajo fue describir un caso de DRESS severo asociado al uso de Atenolol, fármaco que rara vez causa tal condición, y también realizar una breve revisión de la literatura sobre este tema. Paciente masculino de 47 años con exantema maculopapular asociado a eosinofilia y disfunciones orgánicas. Diagnóstico realizado mediante el Sistema Europeo de Registro de Reacciones Adversas Cutáneas Graves (RegiSCAR), presentando el paciente 6 puntos (diagnóstico definitivo). Necesidad de tratamiento en UCI (Unidad de Cuidados Intensivos), con mejoría significativa del cuadro tras el tratamiento con corticoides. Una alta sospecha del síndrome DRESS es fundamental para el diagnóstico precoz y la implementación de la terapia adecuada, influyendo en el mejor pronóstico.

Palabras clave: DRESS, Atenolol, RegiSCAR, corticoides.

1 INTRODUÇÃO

A síndrome DRESS (reação a drogas com eosinofilia e sintomas sistêmicos) é uma síndrome rara, de hipersensibilidade tipo IV e etiologia multifatorial cuja incidência varia de 1/1000 a 1/10000 em pessoas expostas aos fármacos associados. É ocasionada devido a reação de hipersensibilidade, com diagnóstico de difícil realização devido a baixa incidência, manifestações clínicas inespecíficas e uma ampla gama de diagnósticos diferenciais. Apesar de rara, apresenta alta mortalidade (cerca de 10 %), principalmente por disfunção orgânica múltipla relacionada e insuficiência hepática e renal (Silva et al., 2016; Sánchez; Valencia; 2016; Vilaça et al., 2022).

A forma de apresentação clínica mais comum é a ocorrência de febre, rash maculopapular, eosinofilia e disfunções orgânicas, sendo que os sintomas podem ocorrer de 2 a 8 semanas após a exposição ao medicamento, mesmo com sua interrupção (Sánchez; Valencia; 2016; Pavon-Romero et al., 2023).

O presente artigo objetiva relatar um caso de síndrome DRESS atendido no Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora, no qual a possível droga associada a reação foi o Atenolol e também uma possível associação de gravidade com Citomegalovírus (CMV).

2 RELATO DE CASO

Paciente do sexo masculino, de 47 anos, previamente hipertenso, sem alergias conhecidas, foi admitido no HU-UFJF em março de 2024, proveniente de uma Unidade de Pronto Atendimento (UPA). Paciente havia iniciado 07 dias antes da admissão hospitalar quadro de mialgia difusa, cefaléia holocraniana, febre termometrada e prurido em mãos e pés, com relato de dois episódios de lipotimia em UPA. Relatava evolução progressiva do prurido, de elevada intensidade, associado a exantema macular difuso e descamação (Figura 1, Figura 2, Figura 3). Ademais, concomitante a estas manifestações, iniciou quadro de disúria e oligúria, com exame de urina tipo I realizado em UPA demonstrando piúria e nitrito positivo.

Diante do cenário epidemiológico de Minas Gerais em março de 2024, caracterizado por elevada e crescente incidência de dengue, havia sido realizado o diagnóstico de dengue grupo C em unidade de saúde de origem por critério clínico-epidemiológico. Além disso, paciente também possuía na admissão diagnóstico prévio de infecção do trato urinário (ITU), em uso de ceftriaxona há 01 dia.

Neste contexto, paciente foi admitido no HU-UFJF estável hemodinamicamente, taquipneico em ar ambiente (frequência respiratória de 30 irpm), com dispneia aos moderados esforços, sem sinais de esforço respiratório em ar ambiente e sem alterações à ausculta pulmonar. Apresentava também diversas disfunções orgânicas em exames laboratoriais, incluindo plaquetopenia, insuficiência renal aguda, elevação de enzimas hepáticas canaliculares, elevação do tempo de protrombina e do tempo de tromboplastina parcial ativada, além de acidose metabólica e leucócitos com desvio à esquerda.

Desse modo, ampliada investigação complementar, com solicitação de ecocardiograma transtorácico, hemocultura, urocultura, CPK, troponina e ultrassonografia de rins e vias urinárias, estando todos estes exames dentro da normalidade. Realizada também hidratação endovenosa conforme protocolo do Ministério da Saúde para dengue grupo C e mantida a administração de ceftriaxona. Todavia, no quinto dia do uso deste antimicrobiano e de hidratação endovenosa, paciente evoluiu com hipotensão (PAM<65 mmHg), manutenção do padrão respiratório taquipneia, evolução da dispneia para os mínimos esforços e retorno dos sintomas urinários de disúria e oligúria. Ademais, apresentava importante eosinofilia em hemograma, com piora progressiva da plaquetopenia. Assim, foi escalonado tratamento antimicrobiano para meropenem e paciente foi admitido no CTI, sendo levantadas hipóteses de sepse de foco urinário, tromboembolismo pulmonar, congestão associada a hidratação preconizada para dengue grupo C e síndrome DRESS.

Realizada ultrassonografia pulmonar sugestiva de congestão e angiotomografia de tórax (sem sinais de tromboembolismo e com derrame pleural moderado bilateral), com início de furosemida endovenosa.

Aplicado sistema de pontuação do registro de reações adversas cutâneas graves, com paciente apresentando 6 pontos (diagnóstico definitivo de síndrome Dress). Optado por iniciar corticoterapia com prednisona 1 mg/kg/dia (dose total de 100 mg/dia), com melhora importante das disfunções orgânicas e das lesões de pele após 24 horas, sendo realizado suspensão de meropenem de forma precoce (no terceiro dia de antibioticoterapia).

Feito levantamento detalhado sobre medicações utilizadas previamente pelo paciente, com relato de início de atenolol 06 semanas antes do início dos sintomas para controle de hipertensão arterial sistêmica e relato de uso crônico (> 8 semanas) de omeprazol.

Paciente recebeu alta hospitalar com melhora de disfunções orgânicas e melhora importante do quadro cutâneo. Atualmente, acompanha ambulatorialmente com equipe de dermatologia, com realização de desmame progressivo de corticoterapia, sem retorno de sintomas.

Provas sorológicas foram negativas para Epstein Barr, HIV (Vírus da Imunodeficiência Humana), Hepatite B, Hepatite C e para Sífilis. Paciente apresentou hemocultura e urocultura negativas.

Devido a suspeita inicial de quadro de dengue, foi realizada sorologia IgM no sétimo dia de manifestação de sintomas, com resultado não reagente. O laboratório responsável por realizar exames laboratoriais (FUNED) não realiza IGG para dengue, por isso tal exame não foi realizado.

Apresentou sorologia positiva (IgM e IgG positivos) para CMV.

Biópsia (15/03/24): Infiltrado inflamatório linfocitário com frequentes eosinófilos, de localização perivascular superficial associada a extravasamento de hemácias, ectasia capilar e edema perivascular. Conclusão: Dermatite perivascular superficial com eosinófilos.

Figura 1. Lesões Eritematosas em região de face



Fonte: Acervo Pessoal

Figura 2. Lesões Eritematosas em região abdominal



Fonte: Acervo Pessoal

Figura 3. Lesões Eritematosas em região dorsal



Fonte: Acervo Pessoal

3 DISCUSSÃO

O diagnóstico de DRESS é muitas vezes um desafio, quadro clínico amplo, lesões cutâneas com características diversas e envolvimento multissistêmico variável. Por isso, o Sistema de Registro Europeu de Reações Adversas Cutâneas Graves (RegiSCAR) elaborou um modelo de escore diagnóstico em quadros suspeitos (Tabela 1), com classificação dos casos como “excluído”, “possível”, “provável” ou “definido” (Meneses et al., 2022; Kardaun et al., 2007). Paciente do caso relatado recebeu pontuação 6 (Diagnóstico Definido). Os critérios foram eosinofilia $\geq 1,5 \times 10^9$ (2 pontos); Linfócitos Atípicos (1 ponto); Extensão > 50 % superfície corporal total (1 ponto); Acometimento de órgãos alvo (1 ponto); Exclusão de causas alternativas (1 ponto).

Tabela 1. Sistema de Pontuação para Diagnóstico de Síndrome DRESS

Parâmetro Clínico	Pontuação			
	-1	0	1	2
Febre > 38,5	Não	Sim		
Adenomegalia (> 1 cm em pelo menos 2 Locais)		Não	Sim	
Eosinofilia $\geq 0,7 \times 10^9$ ou $\geq 10\%$ se leucopenia (Marcar 2 pontos eosinofilia $\geq 1,5 \times 10^9$)		Não	Sim	Sim
Linfócitos Atípicos		Não	Sim	
Erupção Cutânea Erupção Sugestiva de DRESS Extensão > 50 % superfície corporal total	Não	Não	Sim Sim	
Biópsia de pele sugestiva de Dress	Não	Sim		
Envolvimento de Órgãos Fígado Rim Músculo/coração Pâncreas Outros órgãos		Não Não Não Não Não	Sim Sim Sim Sim Sim	
Resolução ≥ 15 dias	Não	Sim		
Investigação de causas alternativas negativo (Hemocultura, FAN, HAV, HBV, HCV, Micoplasma e Clamídia) ≥ 3 realizados e negativos		Não	Sim	
<2: Excluído 2 a 3: Possível 4 a 5: Provável ≥ 6 : Definido				

Fonte: Adaptado de Kardaun et al., 2007.

A determinação diagnóstica foi imprescindível para o sucesso terapêutico, pois foi possível realizar tratamento adequado e realizar suspensão de antibioticoterapia de forma precoce, visto que o inicialmente havia dúvidas quanto a possibilidade de Sepsis e de Tromboembolismo Pulmonar, sendo o primeiro excluído após resposta dramática com início de corticoide e o segundo após angiotomografia de tórax dentro da normalidade.

Existem 7 grupos de medicações envolvidas com o surgimento dessa patologia (Anticonvulsivantes Aromáticos, Antidepressivos, Sulfonamidas, Anti-Inflamatorios Nao esteroides, Antibióticos, Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina e Betabloqueadores), sendo os os anticonvulsivantes aromáticos (fenitoína, carbamazepina e fenobarbital) e as Sulfonamidas as classes mais comumente relacionadas (Criado et al., 2004 ; Criado et al., 2012). Em nosso relato, o paciente utilizou Atenolol (Beta-Bloqueador) para controle de sintomas hipersensitivos 6 semanas antes do início dos sintomas, sendo tal medicação, apesar de rara, uma possível causa de síndrome DRESS.

DRESS grave ocorre quando há envolvimento importante de órgãos com risco de vida e necessidade admissão em UTI ou morte, com uma possível associação da gravidade com reativação de herpes vírus humano e citomegalovírus (Eshki et al., 2009; Shiohara; Mizukawa, 2019). Nosso paciente se enquadra na definição de DRESS grave e também apresentou positividade para Citomegalovirose, o que corrobora tal associação.

O tratamento da síndrome DRESS é variável, as diretrizes são fundamentadas principalmente na opinião de especialistas, pois não existem ensaios clínicos randomizados. Entre as diversas opções descritas: pentoxifilina, N-acetilcisteína, imunoglobulina intravenosa, anti-histamínicos e corticoides. A melhor resposta é descrita com uso dos corticosteróides sistêmicos, geralmente prednisona em dose igual ou superior de 1 a 1,5 mg/kg/dia ou equivalente. (Sánchez; Valencia; 2016; Kardaun et al., 2013;Passos et al., 2024). Em nosso relato a opção terapêutica foi prednisona 1mg/kg/dia, droga que também foi utilizada para tratamento de síndrome DRESS em uma revisão de casos relacionados a fármacos antituberculosos (Pavon-Romero et al., 2023).

4 CONCLUSÃO

É crucial a alta suspeição de síndrome DRESS, por ser uma condição potencialmente fatal, com amplos diagnósticos diferenciais e manifestações clínicas inespecíficas. O reconhecimento precoce e o início do tratamento são fundamentais para um melhor prognóstico.

REFERÊNCIAS

- CRIADO, P. R. et al.. Reações cutâneas graves adversas a drogas: aspectos relevantes ao diagnóstico e ao tratamento - Parte II. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 79, n. 5, p. 587–601, set. 2004.
- Criado, P. R., Criado, R. F., Avancini, J. M., & Santi, C. G. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) / Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome (DIHS): a review of current concepts. **Anais brasileiros de dermatologia**. v. 87, n 3, p 435-449, may-jun. 2012.
- Eshki, M., Allanore, L., Musette, P., Milpied, B., Grange, A., Guillaume, J. C., Chosidow, O., Guillot, I., Paradis, V., Joly, P., Crickx, B., Ranger-Rogez, S., & Descamps, V. Twelve-year analysis of severe cases of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: a cause of unpredictable multiorgan failure. **Archives of dermatology**. v. 145, n 1, p 67-72, jan. 2009.
- Kardaun, S. H., Sekula, P., Valeyrie-Allanore, L., Liss, Y., Chu, C. Y., Creamer, D., Sidoroff, A., Naldi, L., Mockenhaupt, M., Roujeau, J. C. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. **Br J Dermatol**. v. 169, n 5, p 1071-1080, nov. 2013.
- Kardaun, S. H.; Sidoroff, A.; Valeyrie-Allanore, L.; Halevy, S.; Davidovici, B. B.; Mockenhaupt, M.; & Roujeau, J. C. Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist?. **British Journal of Dermatology**, v. 156, n 3, p 609-611, mar. 2007.
- MENESES, G.; CHOQUE-CHACHAIMA, C.; ROSA-MORI, Y. A.; CARIGA-ROJAS, K. K.; CHUNGA-LINARES, C. M. Síndrome DRESS tras corto tiempo de exposición a ciprofloxacino. **Revista de la Sociedad Peruana de Medicina Interna**, v. 35, n. 4, p. e713, 26 dic. 2022.
- PASSOS, M. B. de S. T.; CHAVES, L. I.; PACHECO, K. F.; SANTOS, R. W. dos; KAPP, S. B.; STIVAL, R. S. M. DRESS: um diagnóstico diferencial de insuficiência respiratória aguda infrequente. **Brazilian Journal of Health Review**, [S. l.], v. 7, n. 3, p. e69801, 2024. DOI: 10.34119/bjhrv7n3-125.
- PAVON-ROMERO, Gandhi Fernando et al . Síndrome de DRESS inducido por fármacos antituberculosos. **Rev. alerg. Méx.**, Ciudad de México , v. 70, n. 2, p. 55-63, June 2023. Available from <http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2448-91902023000200055&lng=en&nrm=iso>. access on 21 May 2024. Epub Aug 28, 2023. <https://doi.org/10.29262/ram.v70i2.1151>.
- SÁNCHEZ, M. G.; VALENCIA MATURANA, J. Síndrome DRESS: presentación de un caso clínico. **Medicina UPB**, [S. l.], v. 35, n. 1, p. 47–51, 2016. DOI:10.18566/medupb.v35n1.a07. Disponible em: <https://revistas.upb.edu.co/index.php/medicina/article/view/1217>. Acesso em: 20 may. 2024.
- Shiohara, T., Mizukawa, Y. (2019). Drug-induced hypersensitivity syndrome (DiHS)/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): An update in 2019. **Allergology**

international : official journal of the Japanese Society of Allergology. v. 68, n 3, p 301-308, abr. 2019.

Silva, S. A. da., Figueiredo, M. M. P. de., Carneiro Neto, L., Reiss, D. B., & Damásio, M. A. de S..Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS syndrome). **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 62, n. 3, p. 227–230, maio 2016.

VILAÇA, D. H. V.; COSTA, M. M. R. da; ARAÚJO, D. M. de; NETO, E. B.; HONORATO, M. da S.; TORRES, T. F.; DIAS, M. de L. G. Aspectos clínicos e laboratoriais da Síndrome de Dress associado a carbamazepina: uma revisão sistematica: Clinical and laboratory aspects of carbamazepine-associated Dress Syndrome: a systematic review. **Brazilian Journal of Health Review**, [S. l.], v. 5, n. 5, p. 18378–18386, 2022.