

ERUPÇÃO A FÁRMACO COM EOSINOFILIA E SINTOMAS SISTÉMICOS (Síndrome DRESS)

Inês LOBO, Márcia FERREIRA, Glória VELHO, Madalena SANCHES,
Manuela SELORES

RESUMO

As reacções cutâneas a fármacos são frequentes, afectando 2 a 3% dos pacientes hospitalizados, mas só aproximadamente 2% destas são severas. O termo *síndrome de hipersensibilidade a fármacos* refere-se a uma reacção a fármacos caracterizada por erupção cutânea, febre, linfadenopatia e envolvimento de um ou mais órgãos sistémicos. As lesões cutâneas são normalmente morbiliformes. Os fármacos mais implicados neste tipo de reacções são os anticonvulsivantes, β -bloqueadores, inibidores da enzima de conversão da angiotensina, alopurinol e as sulfamidas. O diagnóstico diferencial deverá ser feito com o exantema maculopapular, dermatite esfoliativa, pustulose exantemática aguda generalizada e com a síndrome de Sézary.

As manifestações clínicas podem surgir até pelo menos um mês depois do início do fármaco, o que faz com que a implicação etiológica do mesmo possa ser subestimada. A morbilidade é alta e a mortalidade pode atingir os 10%, tornando importante o conhecimento desta patologia.

SUMMARY

DRUG RASH WITH EOSINOPHILIA AND SYSTEMIC SYMPTOMS (DRESS Syndrome)

Adverse cutaneous reactions to drugs are frequent, affecting from 2% to 3% of all hospitalized patients. But only about 2% of these cutaneous reactions are severe and seldom are fatal. The term *drug hypersensitivity syndrome* refers to a specific severe drug reaction, including skin rash, fever, lymph node enlargement, and single or multiple organ involvement. The cutaneous rash is usually morbilliform. The drugs associated with the syndrome are: anticonvulsants, ACE inhibitors, Beta-blockers, allopurinol and sulphenamides. The differential diagnosis includes maculopapular rash, exfoliative dermatitis, acute generalized exanthematous pustulosis and Sézary syndrome. The interval between the starting of drug therapy and the onset of cutaneous reactions may be at least one month, and therefore the implication of the drug in the aetiology may be subdiagnosed.

I.L., M.F., G.V., M.S., M.S.:
Serviço de Dermatologia. Hospital Geral de Santo António, Porto

© 2008 CELOM

INTRODUÇÃO

A Síndrome de hipersensibilidade (HSS) foi descrita pela primeira vez em 1936, apenas como associada a anticonvulsivantes e denominada *síndrome de hipersensibilidade à fenitoína*^{1,2}. Mas posteriormente, com a sua associação a outros fármacos, tornava-se necessária uma nova denominação, até porque a própria terminologia de *hipersensibilidade* era ambígua e podia ser aplicada a qualquer reacção idiossincrásica. Consequentemente, foi proposto um termo mais preciso e com relevância clínica – *Drug rash* com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS). Na sua forma completa esta síndrome inclui uma erupção cutânea severa, febre, linfadenopatia, hepatite, alterações hematológicas e, eventualmente, envolvimento de outros órgãos. O envolvimento multivisceral diferencia o DRESS das erupções cutâneas comuns a fármacos. A incidência de DRESS em indivíduos que estão expostos a fármacos, como anticonvulsivantes e sulfonamidas, é de 1/10000.

Patogénese

A fisiopatologia do DRESS, tal como das outras reacções cutâneas idiossincrásicas, ainda não está bem definida⁴. Algumas das características da síndrome, como a existência de um intervalo de três semanas, ou mais, entre o início do fármaco e as manifestações clínicas, bem como a ausência de relação entre a dose daquele e a severidade da reacção, sugerem um fenómeno imunológico.

Uma das hipóteses etiológicas é que a patologia surja em indivíduos predispostos (com antecedentes familiares e indivíduos acetiladores lentos), nos quais haja susceptibilidade genética para acumulação de metabolitos tóxicos do fármaco⁴, ou seja, naqueles em que haja alterações da destoxicação dos metabolitos activos, devido a deficiências enzimáticas⁵. Estes metabolitos reactivos funcionarão como haptenos e induziriam uma resposta imune⁶. Esta última hipótese parece ser válida sobretudo no caso de fármacos como as sulfonamidas e anticonvulsivantes, em que o défice de hidrolase epóxida, enzima responsável pela destoxicação dos metabolitos tóxicos, leva à acumulação destes, perturbando a função celular e iniciando a resposta imune⁵. Estes defeitos enzimáticos parecem ser herdados de forma autossómica dominante. Tal justificaria a agregação familiar da doença⁷ e, talvez, a predisposição racial (maior incidência em doentes de raça negra)^{8,9}.

A síndrome de DRESS pode, portanto, resultar de uma reacção de hipersensibilidade tardia, mediada por linfócitos^{4,10}. Na primeira fase haveria activação de linfócitos CD4+ e CD8+ pelas células apresentadoras de antigénios (monócitos-macrófagos e células dendríticas) que previa-

mente estiveram em contacto com o antigénio (fármacos e os seus metabolitos). Estas células T de seguida teriam potencial citotóxico e de inflamação cutânea pela libertação de citocinas (IL4 e IL5).

Estudos *in vitro* mostram que fenótipos acetiladores lentos e uma susceptibilidade aumentada dos linfócitos a metabolitos reactivos da hidroxilamina determinam um risco aumentado de hipersensibilidade às sulfonamidas¹¹.

Mais recentemente, foi proposta a associação entre a infecção activa pelo herpes vírus 6 (HHV-6) (primoinfecção ou reactivação) e a síndrome de DRESS^{5,12}. De facto, o HHV6 pode interferir com as enzimas responsáveis pela destoxicação¹³.

Fármacos Implicados

Os fármacos mais implicados neste tipo de reacção são os anticonvulsivantes aromáticos (carbamazepina, hidantoína, fenobarbital) e as sulfonamidas (antibióticos sulfamidas, dapsona, sulfassalazina, salazopirina), mas não os diuréticos ou sulfonilureias. No caso de ser necessário substituir o anticonvulsivante, o valproato de sódio parece ser bem tolerado.

Se o fármaco responsável for o alopurinol, o envolvimento renal é mais frequente do que com outros fármacos⁴. Por outro lado, se a azatioprina for implicada é mais frequente a hipotensão¹⁴. Também outros fármacos (ver quadro 1), tais como sais de ouro, minociclina, D-penicilamina e ciclosporina podem desencadear a síndrome^{15,16}.

Quadro 1 – Fármacos implicados na síndrome de DRESS

	Antibióticos sulfamidas
	Antiepilépticos (hidantoína, fenitoína, fenobarbital)
	Dapsona
	Alopurinol
	Captopril
	Bloqueadores dos canais de cálcio
	Ranitidina
Fármacos	Talidomida
	Ibuprofeno
	Minociclina
	Sulfassalazina
	Anti-inflamatórios não esteróides
	Tuberculostáticos
	Metildopa
	Antiretrovirais (zalcitabine, nevirapine)

Clínica

Os sintomas iniciam-se, geralmente, duas a seis semanas após a primeira exposição ao fármaco, mais tarde do que acontece com as outras erupções cutâneas¹⁵. Os primeiros sintomas são normalmente a febre e o exantema cutâneo. As lesões cutâneas iniciam-se com um exantema

maculopapular morbiliforme (Figura 1A,B), podendo surgir vesículas ou bolhas pelo edema da derme, áreas de infiltração cutânea¹⁷, bem como pústulas estéreis foliculares e não foliculares¹³. A erupção pode tornar-se purpúrica, sobretudo nas extremidades inferiores (Figura 2), verificando-se descamação com a resolução do quadro (Figura 3A,3B). A face, tronco e extremidades superiores são os primeiros locais afectados, com envolvimento posterior das extremidades inferiores¹⁰, ocorrendo, em alguns casos, eritrodermia¹⁸.



Fig. 1A,1B – Exantema maculopapular

O edema facial, mais marcado nas regiões periorbitais, pode tornar o paciente irreconhecível e, muitas vezes, é um sinal clínico importante para o diagnóstico.

Não é característica da síndrome o descolamento cutâ-



Fig. 2 – Lesões purpúricas dos membros inferiores



Fig. 3A e 3B – fase de resolução com descamação cutânea

neo. O envolvimento das mucosas é raro, no entanto há casos descritos de conjuntivite, queilite, eritema da faringe e hiperplasia das amígdalas^{17,19}.

Este quadro clínico é acompanhado de febre (39 a 41°C), alterações do estado geral, com astenia, artralguas e mialgias.

A linfadenopatia é bilateral e simétrica, com gânglios entre 1 e 2 cm de diâmetro, correspondendo histologicamente a uma hiperplasia linfóide benigna que pode ser detectável em aproximadamente 75% dos casos¹⁰.

O envolvimento sistémico, que se pensa resultante da hiper eosinofilia sistémica²⁰, não está relacionado com a

severidade do envolvimento cutâneo, e pode afectar vários órgãos:

1º – Envolvimento hepático (órgão mais frequentemente afectado): pode variar desde a elevação das transaminases, hepatomegalia, colestase, hepatite citolítica (50% dos casos)¹⁰ até casos de hepatite fulminante⁵, com necrose e falência hepática. A biópsia hepática mostra necrose dos hepatócitos, com infiltrados eosinofílicos ou granulomas⁹.

2º – Envolvimento renal: nefropatia tubulo-intersticial, associada a elevação da creatinina, hematúria microscópica, proteinúria, podendo mesmo evoluir para insuficiência renal aguda^{5,9}.

3º – Envolvimento pulmonar: pneumonite intersticial eosinofílica, caracterizada por dispneia, tosse seca e broncoespasmo⁵. A radiografia torácica revela infiltrados bilaterais simétricos e o lavado broncoalveolar linfocitose e aumento dos eosinófilos⁹.

4º – Envolvimento cardíaco: pericardite e miocardite⁹.

5º – Outros: artrite, miosite, pancreatite, meningoencefalite, alterações tiroideias (hipotireoidismo transitório e tiroidites) e síndrome de secreção inadequada de hormona anti-diurética⁹.

Estudo laboratorial

Ocorre leucocitose com eosinofilia proeminente (> de 1500/mm³) em 60 a 70% dos casos^{9,13}, sendo característica a presença de linfócitos atípicos em circulação. Há elevação das enzimas hepáticas em 50% dos casos¹⁵ e alterações da função renal com aumento da creatinina e ureia.

O exame histológico não é específico⁹ e revela: infiltrado inflamatório linfocitário na derme papilar, por vezes com presença de eosinófilos, associado a edema da derme. Ocasionalmente, podem verificar-se infiltrados em banda de linfócitos atípicos, com epidermotrofismo, não devendo induzir ao diagnóstico errado de micose fungóide²⁰.

Diagnóstico

O diagnóstico da síndrome faz-se tendo em conta as características clínicas e laboratoriais. Em 1996, Bocquet et al²¹ estabeleceram critérios de diagnóstico, sendo necessário que se verifiquem simultaneamente três deles (quadro 2). Contudo, estes critérios não são aceites por todos os autores¹⁰.

Vários autores propõem até que a síndrome seja denominado *reação a droga com eosinofilia e sintomas sistémicos*, para englobar os casos de reacções de hipersensibilidade a fármacos, sem manifestações cutâneas⁹, e nessa situação os critérios de diagnóstico seriam alterados (quadro 3).

Quadro 2 – Critérios de Diagnóstico

Critérios de Diagnóstico Classificação proposta em 1996 ¹⁹
1. Rash em associação com fármaco
2. Alterações Hematológicas Eosinofilia $\geq 1.5 \times 10^9/L$ ou Presença de linfócitos atípicos
3. Envolvimento sistémico Adenopatias > 2cm em diâmetro ou Hepatite (valores das transaminases ≥ 2 Normal) ou Nefrite Intersticial ou Pneumonite Intersticial ou Cardite

Quadro 3 – Proposta de Modificação dos critérios de diagnóstico

Modificação dos critérios de diagnóstico
1. Suspeita de reacção medicamentosa
2. Eosinofilia $\geq 1,5 \times 10^9/L$ e/ou linfócitos atípicos
3. Mais de 2 órgãos viscerais envolvidos (incluindo a pele)

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial inclui outras erupções provocadas por fármacos (quadro 4). A síndrome de Stevens-Johnson (SJS) e a necrólise epidérmica tóxica (NET) caracterizam-se por pequenas vesículas e máculas purpúricas generalizadas mas, ao contrário do que acontece na síndrome de DRESS, ocorre descolamento cutâneo que pode para a NET atingir mais de 30% da superfície corporal. A eosinofilia e os linfócitos atípicos não são habitualmente observados quer no SJS quer na NET sendo mais frequentes, nestas patologias, a leucopenia e a linfopenia. Na SJS é comum o aumento das enzimas hepáticas, mas a hepatite só ocorre em 10% dos casos. Na síndrome de DRESS, as alterações renais ocorrem pela nefrite intersticial, enquanto que na NET e SJS, se verificam na sequência da azotemia pré-renal.

A pustulose exantemática aguda generalizada (PEAG) é outro dos diagnósticos diferenciais a colocar, mas aí as pústulas predominam nas pregas cutâneas.

O pseudolinfoma induzido por drogas inicia-se, geralmente, de forma mais insidiosa, com o aparecimento de placas infiltradas e nódulos, não estando associados sintomas sistémicos.

É também importante para o diagnóstico da síndrome de DRESS a exclusão de quadros víricos agudos como: Epstein-Barr, hepatites víricas, citomegalovirus e vírus da imunodeficiência humana.

Quadro 4 – Diagnóstico diferencial

	DRESS	PEAG	SJS/NET	Pseudolinfoma
Início do rash	2-6 Sem	48H	1-3 Sem	Meses
Duração do exantema	Várias Sem	< 1 Sem	1-3 Sem	Muitas Sem
Febre	+++	+++	+++	
Pápulas infiltradas	+++	++		++
Nódulos				++
Edema facial	+++	++		
Pústulas	+	+++		
Bolhas	+	+	+++	
Envolvimento das mucosas			+++	
Histologia	Infiltrado linfocítico	Pústulas subcórneas	Necrose epidérmica	Pseudolinfoma
Linfadenopatia	+++	+		++
Hepatite	+++	++	++	
Eosinofilia	+++	+		

Sem: semanas

Tratamento e Prognóstico

A síndrome de DRESS é uma patologia que exige tratamento rápido, sendo a mortalidade de aproximadamente 10%³ e a principal causa o envolvimento sistémico, em particular a insuficiência hepática.

A medida mais importante do tratamento passa pela suspensão do fármaco implicado, já que a mortalidade aumenta quando o fármaco não é retirado precocemente⁴. Não é contudo raro que o exantema, a febre e a hepatite possam persistir, mesmo após a suspensão do fármaco.

Os fármacos anticonvulsivantes (carbamazepina, fenitoína e fenobarbital), produzem os mesmos metabolitos intermédios, portanto, quando um doente desenvolve síndrome de DRESS com um desses fármacos, não se deve optar como alternativa terapêutica por nenhum dos outros dois.

As lesões cutâneas respondem bem aos corticosteróides tópicos de média potência. A corticoterapia oral reserva-se, sobretudo, para as situações em que existe envolvimento de órgãos sistémicos. A dose inicial é de 0,5-1mg/kg/dia, com redução às quatro semanas⁹. Apesar de não haver estudos controlados que provem o benefício destes fármacos, há vários relatos em que a sua utilização melhorou drasticamente os sintomas sistémicos e as alterações analíticas⁴. Está descrita a possibilidade de recidiva do síndrome, quando se reduz ou suspende a corticoterapia^{4,22}.

Foi também, proposta a administração de doses elevadas de *N*-acetilcisteína (NAC) intravenosa²², uma vez que, sendo um precursor da glutatona envolvido na destoxicação de muitas drogas, poderia ser útil na síndrome DRESS, associado aos anticonvulsivantes¹³. Está igualmente descrito um caso clínico de sucesso terapêutico com imunoglobinas humanas ev (1g/kg/dia durante dois dias)²³.

Foram descritos casos de linfoma cutâneo em doentes com antecedentes de síndrome de DRESS⁷, mas esta associação permanece questionável²¹. No entanto é necessário manter o seguimento do doente pelo risco de complicações tardias como o hipotireoidismo⁹.

CONCLUSÃO

A pele é o órgão mais afectado nas reacções a fármacos, provavelmente por-

que as lesões são aí facilmente detectadas. Mas a síndrome DRESS é provavelmente subestimada, pois os sintomas iniciam-se tardiamente, têm uma evolução lenta e, clinicamente, tem uma apresentação semelhante aos processos infecciosos. O seu reconhecimento é importante, de forma a proceder a uma intervenção imediata.

Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

BIBLIOGRAFIA

- SALTZSTEIN S, ACKERMAN L: Lymphadenopathy induced by anticonvulsant drugs and mimicking clinically and pathologically malignant lymphomas. *Cancer* 1959;12:164-82
- MERRIT H, PUTNAM T: Sodium diphenylhydantoinate in treatment of convulsive disorders: toxic symptoms and their prevention. *Arch Neurol Psychiatry* 1939;42:1053-8
- AKCAM FZ, AYGUN FO, AKKAYA VB: DRESS like severe drug rash with eosinophilia atypical lymphocytosis and fever secondary to ceftriaxone. *J infect* 2006;53:e51-3
- VAILLANT L: Drug hypersensitivity syndrome: drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). *J Dermatol treatm* 1999;10:267-72
- MICHEL F, NAVELLOU JC, FERRAUD D et al: DRESS syndrome in a patient on sulfasalazine for rheumatoid arthritis. *Revue du rheumatism* 2005;72:92-6

6. ELIAS ZEWICZ M, FLAHAULT A, ROUJEAU JC et al: Prospective evaluation of risk factors of cutaneous drug reaction to sulfonamides in patients with AIDS. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:40-6
7. HARRINGTON W, KISSAINE J, SALTZSTEIN S: Lymphoma or drug reaction occurring during hydantoin therapy for epilepsy. *Am J Med* 1962;32:286-97
8. HARRIS D, OSTLERE L, BUCKLEY C et al: Phenytoin-induced pseudolymphoma. A report of a case and review of the literature. *Br J Dermatol* 1992;127:403-6
9. BEGON E, ROUJEAU JC: Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms). *Ann Dermatol Venereol* 2004;131:293-7
10. BACHOT N, ROUJEAU JC: Differential diagnosis of severe cutaneous drug eruptions. *Am J Clin Dermatol* 2003;4:561-72
11. RIEDER M, UETRECHT J, SHEAR N et al: Diagnosis of hypersensitivity reactions by in vitro «rechallenge» with hydroxylamine. *Ann Intern Med* 1989;110:286-9
12. DESCAMPS V, VALANCE A, EDLINGER C et al: Association of human herpesvirus 6 infection with drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. *Arch Dermatol* 2001;137:301-4
13. ICHICHE M, KIESCH N, DE BELS D: DRESS syndrome associated with HHV-6 reactivation. *Eur J Intern Med* 2003;14:498-500
14. SULLIVAN JR, SHEAR NH: The drug hypersensitivity syndrome. *Arch Dermatol* 2001;37:357-64
15. ROUJEAU JC: Clinical heterogeneity of drug hypersensitivity. *Toxicology* 2005;209:123-9
16. BEJIA I, HAMMOUDA S, RIAHI K et al: DRESS syndrome induced by sulfasalazina in rheumatoid arthritis 2006;73:1440-2
17. BOCQUET H, ROUJEAU JC: Les réactions cutanées sévères induites par les médicaments. *Rev Fr Allergol* 1997;37:651-69
18. DE VRIESE A, PHILIPPE J, VAN RENTERGHEM D, et al: Carbamazepine hypersensitivity syndrome: report of 4 cases and review of the literature. *Medicine* 1995;74:144-51
19. WOLF R, ORION E, BATSHEVA B et al: Life-threatening acute adverse cutaneous drug reactions. *Clin Dermatol* 2005;23:171-81
20. D'INCAN M, SOUTEYRAND P, BIGNON Y et al: Hydantoin-induced cutaneous pseudolymphoma with clinical, pathologic and immunologic aspects of Sézary syndrome. *Arch Dermatol* 1992;128:1371-74
21. 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;15:250-7
22. MILLS R: Severe hypersensitivity reaction associated with allopurinol. *JAMA* 1971; 216:799-802
23. MORAND J, LIGHTBURN E, COTON T et al: Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse rapidement résolutif après perfusion d'immunoglobulines humaines. *Ann Dermatol Venereol* 2001;28:1348-53