

Síndrome DRESS com manifestação renal grave. Relato de caso

DRESS syndrome with several renal involvement. Case report

Thaís Figueiredo Teodoro de Oliveira¹, Marcos Vinícius Clarindo², Débora Bourscheid Dorst¹, Carlos Floriano de Moraes¹, Luís Alberto Batista Peres²

Recebido do Hospital São Lucas e Faculdade Assis Gurgacz, Cascavel, PR, Brasil.

RESUMO

Reação a fármacos com eosinofilia e sintomas sistêmicos, também chamada de síndrome DRESS, é uma reação adversa grave a fármacos, idiossincrática e com envolvimento de múltiplos órgãos. Os critérios diagnósticos incluem dermatose induzida por fármaco, anormalidades hematológicas e comprometimento sistêmico. A síndrome pode levar a altas taxas de mortalidade se não identificada precocemente. O objetivo deste estudo foi descrever o caso de um paciente que desenvolveu a síndrome DRESS depois do uso de antibiótico para tratamento de úlcera em membro inferior. Paciente do sexo masculino, negro, 70 anos, apresentou síndrome DRESS após o uso de ampicilina + sulbactam para quadro de úlcera venosa infectada em membro inferior direito. O caso compreendia eritrodermia com lesões erosadas e acometimento mucoso, caracterizando eritema multiforme *major*, eosinofilia >1.500cel./dL e lesão renal aguda. Foi tratado com prednisona oral (1mg/kg/dia), com remissão das lesões cutâneas, melhora da função renal e redução da leucocitose e eosinofilia. Relatou-se um caso clássico, cursando com síndrome DRESS e responsivo à corticoterapia oral. O tratamento com corticoide permanece controverso, devendo-se avaliar o risco-benefício em cada caso.

Descritores: Erupção por droga/diagnóstico; Eosinofilia/diagnóstico; Vancomicina/uso terapêutico; Prednisona/uso terapêutico; Lesão renal aguda; Antibacterianos; Humanos; Masculino; Idoso

ABSTRACT

Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, also called DRESS syndrome is a severe adverse reaction to medication, idiosyncratic with involvement of multiple organs. Diagnostic

criteria include: drug-induced dermatosis, hematological abnormalities and systemic involvement. The syndrome can lead to high mortality rates if not promptly recognized. The aim of this study was to describe the case of a patient who developed DRESS syndrome after antibiotic use for lower limb ulcer. Male patient, black, 70 years, presented DRESS syndrome after use of ampicillin + sulbactam for infected venous ulcer in the right lower limb. The case included erythroderma with injuries and eroded mucosal involvement, featuring erythema multiforme major, eosinophilia greater than 1,500cel/dL and acute kidney injury. He was treated with oral prednisone (1mg/kg/day), with remission of skin lesions, improvement in renal function and reduced leukocytosis and eosinophilia. We reported a classic case of DRESS syndrome coursing with acute kidney injury, responsive to oral steroids. The treatment with corticosteroids remains controversial and need to evaluate the risk-benefit ratio in each case.

Keywords: Drug eruptions/diagnosis; Syndrome; Eosinophilia/diagnosis; Vancomycin/therapeutic use; Prednisone/therapeutic use; Acute kidney injury; Anti-bacterial agents

INTRODUÇÃO

A síndrome DRESS (sigla do inglês *drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*, (SD) possui manifestações que se enquadram em três critérios principais: erupção cutânea de gravidade variável, anormalidades hematológicas com a ativação maciça de eosinófilos ou linfócitos atípicos, além de comprometimento sistêmico de variada topografia, com potencial risco de letalidade⁽¹⁻⁴⁾. O envolvimento multivisceral com eosinofilia sérica e infiltrado eosinofílico tecidual diferencia a SD de outras reações à fármacos⁽⁵⁾. Outra característica marcante é seu prolongado período de latência, que varia de algumas semanas até meses, entre a administração indutora e o início dos sintomas⁽⁶⁾.

Esse tipo de reação é mais observada com o uso de determinados grupos de fármacos, como anticonvulsivantes, especialmente aromáticos, antidepressivos tricíclicos e antibióticos, com destaque para sulfas e betalactâmicos⁽⁶⁾. Muitos mecanismos são sugeridos para explicar as manifestações viscerais da SD, incluindo exacerbação da resposta imunológica, maciço infiltrado eosinofílico sérico e em tecidos periféricos, síndrome hemofagocítica e possível participação de infecções virais ou bacterianas⁽⁷⁾.

O reconhecimento imediato da SD e a suspensão do fármaco causador são essenciais no manuseio dos pacientes, juntamente do tratamento de suporte⁽⁵⁾. No entanto, a condição

1. Faculdade Assis Gurgacz, Cascavel, PR, Brasil.

2. Universidade do Oeste do Paraná, Faculdade Assis Gurgacz, Cascavel, PR, Brasil.

Data de submissão: 20/05/2013 – Data de aceite: 13/09/2013

Conflito de interesses: não há.

Endereço para correspondência:

Thaís Figueiredo Teodoro de Oliveira
Rua Pernambuco, 861/23 – Centro
CEP: 85810-020 – Cascavel, PR, Brasil
E-mail: thaís_fto@hotmail.com

pode progredir, apesar dessas medidas, podendo atingir taxa de letalidade de até 40%. Os corticosteroides sistêmicos são os fármacos mais utilizados atualmente, entretanto, seu uso permanece controverso^(5,8).

Como sua apresentação clínica mais evidente é o envolvimento cutâneo, a SD é mais citada pela Dermatologia, não havendo muitos relatos de caso em literatura de Clínica Médica e Medicina de Urgência. Dado o alto potencial de morbidade e a possibilidade de acometimento sistêmico, médicos e outros profissionais da saúde devem ter conhecimento para reconhecer essa desordem, especialmente quando apresentar manifestações mais graves⁽⁹⁾.

Diante do exposto, o objetivo deste estudo foi descrever o caso de um paciente que desenvolveu SD, depois do uso do antibiótico ampicilina + sulbactam para o tratamento de úlcera venosa infectada em membro inferior.

RELATO DO CASO

Paciente do sexo masculino, 70 anos, esteve internado em outro hospital para tratamento de lesão ulcerada infectada em membro inferior direito (MID). Foi tratado com ampicilina + sulbactam por via venosa por 7 dias, tendo recebido alta hospitalar com plano de terapia sequencial em domicílio. Previamente hipertenso, diabético e com insuficiência venosa crônica, tinha histórico de outras lesões ulceradas em membros inferiores secundárias ao quadro vascular, tendo sido submetido à amputação do MID.

Cinco dias após a alta, iniciou quadro de eritrodermia esfoliativa de instalação craniocaudal, que evoluiu com formação de lesões bolhosas disseminadas, que deixavam erosões após seu rompimento (Figuras 1 e 2). Apresentava ainda acometimento de mucosas oral, ocular e genital. Ao exame físico, além das lesões dermatológicas, encontrava-se taquípneico, taquicárdico, confuso, com ausculta pulmonar normal, abdômen sem visceromegalias, membro inferior esquerdo (MIE) sem edemas e com úlcera venosa infectada.



Figura 1. Lesões bolhosas e erosões em face e tórax. Imagem obtida no momento da avaliação dermatológica.



Figura 2. Lesões bolhosas e erosões em membro superior esquerdo. Imagem obtida no momento da avaliação dermatológica.

Exames laboratoriais revelaram anemia moderada (hemoglobina: 9,3g/dL), leucocitose (18.000/mm³) com eosinofilia (18%; 3300/mm³) sem linfócitos atípicos, elevação de creatinina (5,4mg/dL) e ureia (435mg/dL), eletrólitos normais, acidose metabólica (bicarbonato de 10mg/dL), elevação de transaminases, albumina de 2,3g/dL, bilirrubinas normais, coagulograma normal e urina apresentando hematúria, leucocitúria e eosinofíria (não fotografados). Ecografia do trato urinário sem anormalidades. Devido à uremia importante, foi transferido para a Unidade de Terapia Intensiva (indisponibilidade de terapia dialítica na enfermaria).

Exame histopatológico realizado em fragmento cutâneo demonstrou dermatite de interface com presença de vacuolização de queratinócitos basais e infiltrado inflamatório dérmico perivascular, composto principalmente por eosinófilos (Figuras 3 e 4).

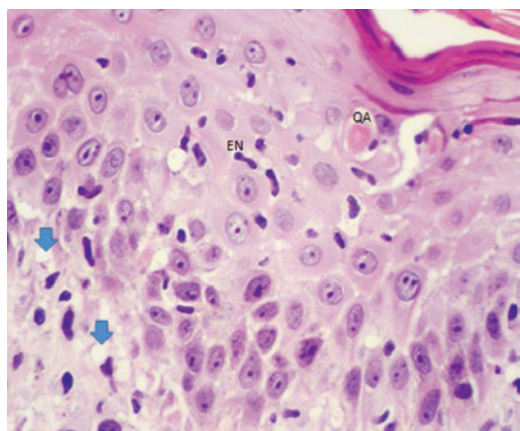


Figura 3 – Grande detalhe da pele mostrando epiderme com vacuolização de queratinócitos basais (seta), exocitose de neutrófilos (EN) e queratinócitos apoptóticos (QA). Exame histopatológico cutâneo evidenciando lesão inflamatória com predomínio de eosinófilos.

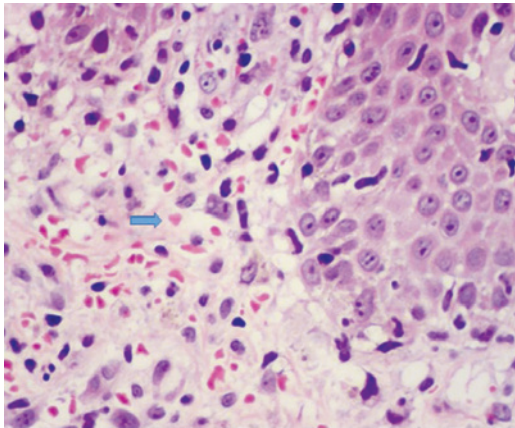


Figura 4. Detalhe do extravasamento de hemácias (seta) na derme. Exame histopatológico cutâneo evidenciando lesão inflamatória.

Tratado com hidratação, equilíbrio hidroeletrólítico, anti-biótico (ciprofloxacino e vancomicina em dose ajustada para a função renal), prometazina e prednisona por via oral na dose de 1,0mg/kg/dia. As lesões cutâneas foram tratadas localmente com banho de permanganato de potássio e óleo de girassol. Evoluiu com melhora progressiva da função renal e do quadro cutâneo, sem necessidade dialítica. A leucocitose e a eosinofilia reduziram-se gradativamente. Após 2 meses de seguimento ambulatorial, o paciente se apresentava com remissão do quadro.

DISCUSSÃO

A SD é também conhecida como síndrome da hipersensibilidade induzida por fármacos. Pode acometer tanto adultos como crianças, cursando com erupção cutânea morbiliforme, febre, linfadenopatia, anormalidades hematológicas e manifestações de múltiplos órgãos, incluindo o rim⁽¹⁰⁾. A lesão renal aguda (LRA) com uremia importante raramente tem sido relatada⁽¹¹⁻¹⁵⁾.

O paciente do presente caso pôde ser caracterizado como portador de SD pelo preenchimento dos três critérios obrigatórios. Uma particularidade desse caso é que as lesões cutâneas se apresentaram de maneira exuberante e precoce, o que não constitui regra na SD e não costuma guardar relação entre a extensão do quadro cutâneo e a gravidade da síndrome, intensificada pelo envolvimento visceral⁽³⁾.

Notou-se também eosinofilia $>1.500\text{cels}/\text{mm}^3$ por todo o período em que permaneceu internado, porém sem linfocitose atípica. Os achados de eosinofilia e eosinofilúria, acompanhados de perda aguda da função renal, sugerem fortemente a ocorrência de nefrite intersticial aguda complicada por insuficiência renal aguda (IRA), não documentada por biópsia renal.

Antes do diagnóstico de SD ser firmado, cabe excluir possíveis diagnósticos diferenciais, como lúpus induzido por fármacos, síndrome hipereosinofílica e doença do soro – doenças estas não compatíveis com a apresentação clínica desse paciente⁽⁹⁾.

Apesar de não existirem testes laboratoriais específicos para a SD, o diagnóstico costuma ser firmado pela realização de exames simples. O critério dermatológico é clínico, sendo que o achado de infiltrado dérmico eosinofílico corrobora a suspeita

clínica. O critério hematológico pode ser firmado com a coleta do hemograma. O critério de manifestação sistêmica geralmente é preenchido com a coleta de creatinina, eletrólitos, parcial de urina e marcadores de lesão hepática⁽⁹⁾.

O envolvimento renal em pacientes com SD usualmente é leve, mas há relatos de IRA grave, com necessidade dialítica. A biópsia renal geralmente revela nefrite intersticial aguda, podendo ocorrer necrose tubular aguda, que exige tratamento dialítico por semanas. A maioria dos pacientes recupera a função renal, após período variável⁽¹¹⁻¹⁵⁾.

Num estudo de coorte retrospectivo taiwanês, 60 pacientes com SD foram analisados e houve acometimento renal em 40% deles⁽¹⁶⁾. As manifestações ocorreram por nefropatia túbulo-intersticial associada a elevação da creatinina, hematúria microscópica ou proteinúria⁽¹⁷⁾. Outro estudo francês a respeito da SD que apresentou 216 casos estudados num período de 15 anos, observando que o envolvimento renal não foi comum. Relatou-se que alterações hepáticas eram as anormalidades sistêmicas mais prevalentes (60% dos pacientes)⁽³⁾.

Apesar do tratamento ainda não ser padronizado, a literatura recomenda terapia suportiva e interrupção do fármaco suspeito^(5,8). Quanto ao tratamento farmacológico, os glicocorticoides continuam a ser os agentes mais utilizados, trazendo resultados favoráveis, especialmente em casos graves^(5,9). Neste caso, em especial, preferiu-se evitar a pulsoterapia, devido ao maior índice de efeitos colaterais inerentes a ela, principalmente a maior indução de imunossupressão, que não era desejável num paciente diabético com porta de entrada cutânea extensa⁽¹⁸⁾.

CONCLUSÃO

Neste caso de síndrome DRESS com lesão renal aguda, o reconhecimento e a abordagem terapêutica precoces permitiram boa evolução do quadro, mesmo em paciente grave e que necessitou suporte em ambiente de terapia intensiva. Devido à alta letalidade e à possibilidade de acometimento orgânico da doença, que tem diagnóstico baseado na coleta de exames simples, e cujo tratamento consiste na suspensão do fármaco suspeito, ressalta-se a importância de sua rápida identificação para o adequado manejo mais precoce.

REFERÊNCIAS

1. Cacoub P, Musette P, Descamps V, Meyer O, Speirs C, Finzi L, et al. The DRESS syndrome: a literature review. *Am J Med.* 2011; 124(7):588-97.
2. Tohyama M, Hashimoto K. New aspects of drug-induced hypersensitivity syndrome. *J Dermatol.* 2011;38(3):222-8.
3. Walsh SA, Creamer D. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a clinical update and review of current thinking. *Clin Exp Dermatol.* 2011;36(1):6-11.
4. Wongkitisophon P, Chanprapaph K, Rattanaekamorn P, Vachiramon V. Six-year retrospective review of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. *Acta Derm Venereol.* 2012; 92(2):200-5.
5. Aquino RT, Vergueiro CS, Magliari ME, Freitas TH. Sulfasalazine-induced DRESS syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms). *Sao Paulo Med J.* 2008;126(4):225-6.

6. Criado PR, Criado RF, Avancini JM, Santi CG. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) / Drug-induced Hypersensitivity Syndrome (DIHS): a review of current concepts. *An Bras Dermatol*. 2012;87(3):435-49.
7. Eshki M, Allanore L, Musette P, Milpied B, Grange A, Guillaume JC, et al. Twelve-year analysis of severe cases of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: a cause of unpredictable multiorgan failure. *Arch Dermatol*. 2009;145(1):67-72.
8. Natkunarajah J, Goolamali S, Craythorne E, Benton E, Smith C, Morris-Jones R, et al. Ten cases of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) treated with pulsed intravenous methylprednisolone. *Eur J Dermatol*. 2011;21(3):385-91.
9. Tsyrluk A, Landman A. Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms: two Emergency Department cases. *West J Emerg Med*. 2011;12(4):559-62.
10. Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. Dress syndrome: Part I. Clinical perspectives. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68(5):693.
11. Savard S, Desmeules S, Riopel J, Agharazii M. Linezolid-associated acute interstitial nephritis and drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome. *Am J Kidney Dis*. 2009;54(6):17-20.
12. Fujita Y, Hasegawa M, Nabeshima K, Tomita M, Murakami K, Nakai S, et al. Acute kidney injury caused by zonisamide-induced hypersensitivity syndrome. *Intern Med*. 2010;49(5):409-13.
13. Angel-Moreno-Maroto A, Suárez-Castellano L, Hernández-Cabrera M, Pérez-Arellano JL. Severe efavirenz-induced hypersensitivity syndrome (not-DRESS) with acute renal failure. *J Infect*. 2006;52(2):e39-40.
14. Augusto JF, Sayegh J, Simon A, Croue A, Chennebault JM, Cousin M, et al. A case of sulphasalazine-induced DRESS syndrome with delayed acute interstitial nephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(9):2940-2.
15. Laban E, Hainaut-Wierzbicka E, Pourreau F, Yacoub M, Sztarmer E, Guillet G, et al. Cyclophosphamide therapy for corticosteroid-resistant drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome in a patient with severe kidney and eye involvement and Epstein-Barr virus reactivation. *Am J Kidney Dis*. 2010;55(3):e11-4.
16. Chen YC, Chiu HC, Chu CY. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: a retrospective study of 60 cases. *Arch Dermatol*. 2010;146(12):1373-9.
17. Lobo I, Ferreira M, Velho G, Sanches M, Selores M. [Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS syndrome)]. *Acta Med Port*. 2008;21(4):367-72. Portuguese.
18. Pereira AL, Bolzani FC, Stefani M, Carlín R. Uso sistêmico de corticoides: revisão da literatura. *Med Cutan Ibero Lat Am*. 2007;35(1):35-50.