

Síndrome DRESS secundária ao uso de alopurinol: um relato de caso

DRESS syndrome secondary to the use of allopurinol: a case report

Pedro Henrique Fonseca Nogueira¹, Francisca Raimunda Souza Barreiro², Emille Alves Itavar de Oliveira³, Sérgio Ítalo Blasi Neto¹, Kassielly Melissa Ribeiro Rodrigues¹, Nathalia Bianco Fabris¹, Rodrigo Lage Carneiro¹

RESUMO

A Síndrome de DRESS (do inglês, *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) é uma patologia rara que consiste em uma severa reação medicamentosa mediada por células T. O presente relato de caso retrata uma paciente do sexo feminino, 59 anos, que apresentou icterícia, febre não termometrada, acolia, colúria, mialgia, placas hipercrômicas e lesões pruriginosas. Referiu uso recente de alopurinol, paracetamol e nimesulida, apresentando melhora importante e espontânea após a suspensão das medicações. A extensão do tempo de exposição ao medicamento agressor ocasiona um maior período de internação e risco de mortalidade. Além disso, os dados restritos sobre a Síndrome de DRESS impõe desafios ao seu diagnóstico. Sendo assim, este estudo busca destacar a importância do diagnóstico clínico precoce, a suspensão do medicamento agressor e a instituição de uma terapêutica adequada para um prognóstico favorável.

Descritores: Síndrome de hipersensibilidade a medicamentos/diagnóstico; Allopurinol/efeitos adversos; Dermatopatias/induzido quimicamente; Prednisolona/uso terapêutico; Síndrome de hipersensibilidade a medicamentos/tratamento farmacológico; Humanos; Relatos de casos

ABSTRACT

The Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) Syndrome is a rare pathology that consists of a severe drug reaction mediated by T cells. The present case report depicts a female patient, 59 years old, who presented jaundice, non-thermometered fever, acholia, choluria, myalgia, hyperchromic plaques and pruritic lesions. She mentioned recent use of allopurinol, paracetamol and nimesulide, showing significant and spontaneous improvement after discontinuation of medications. The extension of time of exposure to the offending drug causes a longer period of hospitalization and risk of mortality. In addition, the restricted data on DRESS Syndrome poses challenges to its diagnosis. Therefore, this study seeks to highlight the importance of early clinical diagnosis, suspension of the offending drug and the institution of appropriate therapy for a favorable prognosis.

Keywords: Drug hypersensitivity syndrome/diagnosis; Allopurinol/adverse effects; Skin diseases/chemically induced; Prednisolone/therapeutic use; Drug hypersensitivity syndrome/drug therapy; Humans; Case reports

INTRODUÇÃO

Definida como uma síndrome da reação a drogas com eosinofilia e outras manifestações sistêmicas, a síndrome *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms* (DRESS) consiste em um quadro clínico caracterizado por uma reação medicamentosa de hipersensibilidade sistêmica grave, que pode causar importantes disfunções orgânicas com potencial risco de vida.

Foi observada pela primeira vez no início dos anos 1930, em pacientes que faziam uso de anticonvulsivantes. A incidência dessa síndrome varie de 1 em 1000 a 10.000 exposições à droga^(1,2). Sua patogênese ainda não foi totalmente elucidada, porém, geralmente é considerada uma reação de hipersensibilidade do tipo IV, mediada por células T, como nos casos de outras erupções medicamentosas graves⁽³⁾.

¹ Acadêmico do curso de Medicina. Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais - Campus Poços de Calda. Poços de Caldas (MG)

² Professora do curso de Medicina. Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais - Campus Poços de Calda. Poços de Caldas (MG)

³ Médica. Hospital Santa Casa de Poços de Caldas. Poços de Caldas (MG)

Autor correspondente: Pedro Henrique Fonseca Nogueira. E-mail: pppnogueira@gmail.com

Com um período de manifestação que geralmente varia de 2 a 6 semanas após a exposição ao medicamento, a Síndrome de Dress (SD) se apresenta clinicamente por erupção cutânea generalizada, edema facial e sintomas sistêmicos como febre, calafrios e hipotensão, linfadenopatia, evidência de envolvimento de órgãos viscerais, sobretudo o fígado, e, frequentemente, eosinofilia. A lista de medicamentos potencialmente causadores da SD é extensa, sendo a carbamazepina o mais frequentemente relatado^(2,4).

O diagnóstico é essencialmente clínico, com suporte nos critérios do *Registry of Severe Cutaneous Adverse Reactions* (RegiSCAR), um registro europeu de reações adversas cutâneas graves que inclui a SD. O reconhecimento imediato do conjunto de manifestações e a suspensão do fármaco desencadeante são pontos essenciais na conduta dos pacientes, tendo em vista o fato da taxa de mortalidade chegar a 10%^(2,5).

O tratamento pode incluir o uso de anti-histamínicos, emolientes, corticosteróides e plasmáfereze junto com outras drogas alternativas, dependendo da gravidade das manifestações. Como o diagnóstico e o tratamento precoces melhoram os resultados significativamente, os profissionais de saúde devem estar vigilantes para o rápido diagnóstico desta condição e a posterior suspensão do fármaco causador⁽⁶⁾.

RELATO DE CASO

G. M. S., 59 anos, sexo feminino, casada, do lar, procedente de cidade do norte de Minas Gerais, mudou-se para cidade do sul do mesmo estado há 20 anos. Relata que a última visita à cidade de origem ocorreu há mais de um ano. Previamente hipertensa e com diagnóstico de depressão, em uso contínuo de propranolol, clonazepam e nortriptilina. Admitida em hospital da cidade em que reside, proveniente de uma unidade de pronto atendimento, devido a história de icterícia, febre não termometrada, acolia, colúria e mialgia, com quatro dias de evolução. Refere ainda surgimento simultâneo de placas hipercrômicas em tórax anterior e posterior, membros inferiores e língua. (Figura 1, 2, 3).

Além da presença de lesões pruriginosas, não secretivas, indolores e sem sinais flogísticos. Nega lesões prévias com aspecto semelhante. Relata ter feito uso recente de alopurinol, devido a diagnóstico anterior de gota, e paracetamol e nimesulida, devido a dores em membros inferiores (MMII), prévias ao aparecimento dos sintomas relatados em consulta. Refere dose máxima de 1 grama de paracetamol por dia.

Exames laboratoriais da admissão evidenciando Hb 9,1 g/dL (VR 13 a 18 g/dL); leucócitos 30.000 (VR 4.000 a 10.000), sendo os diferenciais: neutrófilos 20.400 (VR 2.040-7.100); segmentados 20.100 (VR 2.000 a 6.500); eosinófilos 300 (VR 4 a 400); linfócitos 7.800 (VR 800 a 3.300); monócitos 1.800 (VR 120 a 800). Plaquetas 169.000 mm³ (VR 150.000 a 450.000); com presença de 7% de eritroblastos em lâmina. Capacidade total de ligação do ferro (TIBC): 191 ug/dL (VR 250 a 425); transferrina: 139 mg/dL (VR 203 a 362 mg/dL); ferritina: superior a 1500 ng/ml (VR 11,0 a 306,8). Bilirrubinas totais 27,80 mg/dL (VR 0,20 a 1,2); bilirrubina



Figura 1. Presença de placas hipercrômicas em dorso.



Figura 2. Presença de placas hipercrômicas em abdome.

na direta 18,00 mg/dL; bilirrubina indireta 9,80 mg/dL; gama GT 186 u/l (VR 7 a 32), fosfatase alcalina 619 u/l (65 a 300); reticulócitos 4,6 % (VR 0,5 a 1,5%); DHL 1.165 (230 a 460); TGP 1.335 (VR até 41); TGO 460 (VR até 38).

Função renal e eletrólitos sem alterações. Sorologias para sífilis, HIV, Hepatite B e C negativas, Coombs direto negativo, pesquisa de fungos e escabiose em raspado de pele negativos. Na data da admissão, estava sem fazer uso dos sintomáticos para mialgia há aproximadamente 7 dias.

No decorrer da internação, enquanto o fator causal do quadro era investigado, a paciente evoluiu com melhora espontânea da icterícia e prurido e melhora gradual das lesões de pele. Os marcadores de lesão e função hepática progrediram espontaneamente, sendo que, dois dias após a admissão, apresentaram diminuição expressiva de seus valores: bilirrubina total 16,30 mg/dL; direta 10,40 mg/dL e indireta 5,90 mg/dL. Quanto aos demais exames, observou-se o seguinte: gama GT 293 U/L; fosfatase alcalina 495 U/L; TGP 720 U/L e TGO 237 U/L. Hemograma sem grandes alterações de série vermelha e plaquetas, porém, com melhora de série branca: leucócitos 12.000; neutrófilos 5.490; eosinófilos 1.098; linfócitos 4.758 e monócitos 854, não sendo mais observado eritroblastos em lâmina.

Em virtude da importante melhora clínica e laboratorial, apenas com a suspensão das medicações sintomáticas de uso habitual, chegou-se ao diagnóstico clínico de SD secundária ao uso de alopurinol. Sendo comprovado pela presença de leucocitose com eosinofilia, rash maculopapular disseminado e pruriginoso e insuficiência hepática aguda sem causa presumível.

A paciente recebeu alta cinco dias após sua admissão, referindo remissão do prurido, mialgia e astenia. Ademais, ainda apresentava icterícia (++/++++) e per-

sistência das lesões cutâneas, com melhora discreta. Quanto à colúria e à acolia houve uma melhora expressiva. Durante a internação não apresentou febre. Os exames realizados na data da alta evidenciaram: leucócitos 5.900; neutrófilos 2.891; eosinófilos 1.121; linfócitos 1.298 e monócitos 590. Série vermelha e plaquetas sem alterações dignas de nota. O restante dos exames trouxeram: bilirrubina total 7,80; bilirrubina direta 5,80 e indireta 2,00. Os demais marcadores de lesão hepática não foram dosados por conta da melhora expressiva da icterícia e diminuição dos níveis de bilirrubina.

Cerca de dois meses após a alta, paciente retorna para reavaliação do caso. Apresentou lesões de pele com remissão notável, não pruriginosas. Anictérica, negou febre e astenia presentes anteriormente. (Figuras 4, 5).



Figura 4. Remissão importante de lesões de abdome após dois meses.



Figura 3. Presença de icterícia em frênulo da língua.



Figura 5. Remissão importante de lesões em membros inferiores após dois meses.

DISCUSSÃO

No presente estudo, a droga que ocasionou a SD foi o alopurinol, um inibidor seletivo das etapas terminais da biossíntese do ácido úrico. Devido a sua eficácia aliada ao baixo custo, é comumente prescrita para o tratamento da gota no Brasil⁽⁷⁾. A hipersensibilidade ao alopurinol ocorre a partir da reação de seu metabólito, oxipurinol, com as células T. Essas últimas tendem a ser mais sensibilizadas em pacientes que possuem o alelo *Human Leukocyte Antigens* (HLA) *HLA-B* (*) *58:01*, ou seja, polimorfismos nos genes do sistema HLA e que, concomitantemente, estão com altas concentrações de oxipurinol em seu organismo⁽⁸⁾. Desta forma, as reações adversas parecem ser doses dependentes, relacionadas a fatores genéticos e a outras condições preexistentes como insuficiência renal⁽⁹⁾.

Além do alopurinol, diversos outros fármacos podem estar envolvidos na gênese da SD, dentre os quais se destacam: anticonvulsivantes (fenitoína, fenobarbital e carbamazepina), dapsona, bloqueadores dos canais de cálcio, sulfonamidas, antiinflamatórios não esteroidais, antirretrovirais, terbinafina e minociclina⁽¹⁰⁾. A incidência do evento adverso em questão é representada por 1 em 1.000 casos a 1 em 10.000 casos, exibindo alto índice de mortalidade, representado por 10% dos casos^(1,11).

O diagnóstico da SD atribuída ao alopurinol, segundo Bocquet et. al., é realizado após a negação do uso de outro fármaco que poderia cursar com quadro semelhante. Além disso, o paciente deve apresentar pelo menos três dos seguintes critérios: farmacodermia, alterações hematológicas (eosinofilia ou presença de linfócitos atípicos) e envolvimento sistêmico (adenopatias ≥ 2 cm de diâmetro ou hepatite com valores de transaminases duas vezes superiores ao limite superior da normalidade, nefrite e/ou pneumonite intersticial ou cardite)⁽¹²⁾. No presente caso a paciente apresentou três critérios dos mencionados acima: farmacodermia, leucocitose com eosinofilia e hepatite aguda. Não foram documentados relatos de adenopatia, nefrite e/ou pneumonite intersticial e cardite.

Apresentadas as particularidades gerais da SD, avançamos aos aspectos clínicos da doença. Os sinais e sintomas apresentam-se, usualmente, após um período de latência entre duas a seis semanas após o primeiro contato com o fármaco responsável pela doença. O período de latência, pode ser um dificultador do diagnóstico. A síndrome costuma iniciar com um período prodromico que cursa, em geral, com febre alta (38°C a 40°C), disfagia, adenopatias e prurido, podendo anteceder ou cursar concomitantemente às erupções cutâneas⁽¹³⁾.

As manifestações cutâneas ocorrem em 73 a 100% dos pacientes, geralmente acometendo mais da metade

da superfície corporal desses indivíduos⁽¹³⁾. Essa farmacodermia pode ser representada por pápulas e placas infiltrativas de cunho purpúrico, correspondendo ao quadro apresentado pela paciente deste estudo. Ademais, pode haver a presença de lesões de características polimórficas, descritas como maculopapular, urticariforme, esfoliativa, liquenoide, pustular, bolhosa, tipo alvo ou tipo eczema⁽¹¹⁾. Comumente, as erupções cutâneas entram em remissão e evoluem para eritrodermia e descamação, o que marca o desfecho do quadro. Pode haver, ainda, a presença de edema facial, localizado em região periorbital, em 76% dos pacientes⁽¹⁴⁾.

Mesmo após a suspensão da droga envolvida no quadro, as manifestações clínicas apresentadas podem se manter nas semanas ou meses seguintes⁽¹³⁾. A SD pode acarretar ainda no aparecimento de sinais e sintomas em vários sistemas, com repercussões principalmente nos sistemas linfático, hematológico e hepático, além de possíveis comprometimentos cardíacos, renais, pulmonares, entre outros sistemas⁽¹¹⁾. Eosinofilia, infiltração de eosinófilos nos tecidos, linfadenopatias, linfócitos atípicos e lesão hepática são alguns exemplos comuns dentro da sintomatologia da doença. Sob essa perspectiva, a paciente apresentou manifestações variadas, com destaque para a leucocitose com presença de eosinofilia, hepatite aguda e farmacodermia.

Dentre os fenômenos hematológico, a eosinofilia é o achado mais comum, acometendo entre 66 e 95% dos pacientes⁽¹³⁾. Outro sinal de destaque é a infiltração de eosinófilos nos tecidos, o qual a literatura aponta como um potencial causador de danos nos órgãos infiltrados, bem como a linfocitose atípica que, segundo alguns autores, apontam para o tipo de lesão orgânica mais comum da SD: a lesão hepática, principalmente do tipo colestativo. A doença pode apresentar outros achados hematológicos, principalmente nas fases iniciais, como leucocitose, leucopenia, hipogamaglobulinemia e trombocitopenia^(1,13).

Outros sinais e sintomas podem estar presentes, como as adenopatias, bastante comuns nesses pacientes - cerca de 75%. Pode existir envolvimento local ou generalizado, no entanto, gânglios cervicais, inguinais e axilares são os mais acometidos⁽¹³⁾.

Apesar do difícil diagnóstico pelos diversos fatores já supracitados, a suspeita acerca da doença deve fazer parte da gama de hipóteses do médico assistente, apoiadas, principalmente, por uma história clínica bem colhida e um bom exame físico. Dessa forma, embasados nos critérios diagnósticos assinalados por Bocquet, et al. o tratamento deve cursar com a remoção imediata do fármaco causador da doença, além do início de corticoterapia - prednisolona (1 mg/kg/dia). Em concomitância,

deve-se adotar medidas de monitorização da função hepática, renal, tireoidiana e cardíaca⁽¹²⁾.

Por fim, discutir este caso é destacar e ilustrar a presença de cada uma das manifestações clínicas e suas correlações, tal como a literatura médica presume. Reafirmando a importância e urgência do diagnóstico precoce para se obter um melhor prognóstico em pacientes que apresentam a SD.

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. Comment in: *Am J Med.* 2012;125(7):e9-10.
2. Isaacs M, Cardones AR, Rahnama-Moghadam S. DRESS syndrome: clinical myths and pearls. *Cutis.* 2018;102(5):322-6.
3. Shiohara T, Mizukawa Y. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DiHS)/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): An update in 2019. *Allergol Int [Internet].* 2019[cited 2021 Jun 12];68(3):301-8. Available from: Drug-induced hypersensitivity syndrome (DiHS)/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): An update in 2019 - ScienceDirect
4. Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome. Part I. Clinical perspectives. *J Am Acad Dermatol.* 2013; 68(5):693.e1-693.e14. Comment in: *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(6):1056-7.
5. Choudhary S, McLeod M, Torchia D, Romanelli P. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) Syndrome. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2013;6(6):31-7.
6. Behera SK, Das S, Xavier AS, Selvarajan S. DRESS syndrome: a detailed insight. *Hosp Pract (1995).* 2018;46(3):152-62.
7. Azevedo VF, Lopes MP, Catholino NM, Paiva E dos S, Araújo VA, Pinheiro GR. Revisão crítica do tratamento medicamentoso da gota no Brasil. *Rev Bras Reumatol [Internet].* 2017[citado 2020 Abr 21];57(4):346-55. Disponível em: SciELO - Brasil - Critical revision of the medical treatment of gout in Brazil Critical revision of the medical treatment of gout in Brazil
8. Stamp LK, Day RO, Yun J. Allopurinol hypersensitivity: investigating the cause and minimizing the risk. *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12(4):235-42. Erratum in: *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12(4):i.
9. Yun J, Mattsson J, Schnyder K, Fontana S, Largiadèr CR, Pichler WJ, et al. Allopurinol hypersensitivity is primarily mediated by dose-dependent oxypurinol-specific T cell response. *Clin Exp Allergy.* 2013;43(11):1246-55. Comment in: *Clin Exp Allergy.* 2013;43(11):1200-1.
10. Ocampo-Garza J, Ocampo-Garza SS, Martínez-Villarreal JD, Barbosa-Moreno LE, Guerrero-González GA, Ocampo-Candiani J. Reacción por drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome de DRESS): Estudio retrospectivo de nueve casos [DRESS syndrome: Report of nine cases]. *Rev Med Chile [Internet].* 2015 [cited 2020 Jul 21];143(5):577-83. Spanish. Disponible en: Dress syndrome: Report of nine cases (scielo.cl)
11. Cho Y, Yang C, Chu C. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS): an interplay among drugs, viruses, and immune system. *Int J Mol Sci [Internet].* 2017[cited 2020 May 24];18(6):1243. Available from: Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS): An Interplay among Drugs, Viruses, and Immune System - PMC (nih.gov)
12. 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): 250-7.
13. Rezende AG, Araújo TA, Oliveira MR, Araújo IM, Pinheiro AA, Dinis MV, et al. Síndrome DRESS: relato de caso. In: Silva Neto BR, org. *Difusão do conhecimento através das diferentes áreas da medicina.* São Paulo: Athena; 2020. p:164-171.
14. Lobo I, Ferreira M, Velho G, Sanches M, Selores M. Erupção a fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos (síndrome DRESS). *Acta Med Port [Internet].* 2008[citado 2020 May 21];21(4):367-72. Disponível em: Maquete 2 (medicinacomplementar.com.br)