

Vestida de vermelho – um caso de reação medicamentosa

Cláudia Melo¹; Filipa Almeida¹; Susana Lopes¹; Paulo Teixeira¹; Célia Barbosa^{II}; Ana Sequeira¹; Cristina Miguel¹

RESUMO

Introdução: As reações de hipersensibilidade a fármacos podem limitar-se a um exantema cutâneo não específico, ou manifestar-se por um síndrome multissistémico, com prognóstico muito variável, como é o caso do síndrome DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms).

Caso clínico: Os autores apresentam o caso clínico de uma menina admitida no Serviço de Urgência por um síndrome febril prolongado acompanhado de exantema generalizado e pruriginoso, edema exuberante da face e membros, com início seis semanas após início de tratamento com carbamazepina. Os exames laboratoriais revelaram eosinofilia e elevação das enzimas hepáticas. Após suspensão do fármaco assistiu-se a uma rápida melhoria clínica e analítica.

Discussão: O reconhecimento precoce da hipersensibilidade medicamentosa, neste caso na forma do síndrome DRESS, e a suspensão do medicamento permitiu a evolução favorável de uma entidade potencialmente fatal.

Palavras-chave: Anticonvulsivantes aromáticos, carbamazepina, hipersensibilidade medicamentosa.

tipo III: tardia e causada por deposição de imunocomplexos e ativação do complemento; e tipo IV: tardia e mediada por células T.⁽¹⁾ Os fármacos causam mais frequentemente reações dos tipos I e IV. Os diferentes tipos de reação têm sinais ou sintomas característicos, e o momento de início dos sintomas pode ajudar a distingui-los. É fundamental reconhecer o tipo de reação imunológica subjacente para otimizar o diagnóstico e abordagem terapêutica do doente. Nas reações mediadas por IgE (tipo I), os testes cutâneos e testes *in vitro* para determinados fármacos podem auxiliar no diagnóstico.⁽²⁾ Em alguns casos, as reações tipo II, III e IV podem ser estudadas recorrendo a testes *in vitro*, no entanto, a maioria destes testes só existe a nível experimental.⁽²⁾

O síndrome de hipersensibilidade a fármacos conhecido como DRESS é uma reação tardia mediada por células T (tipo IV).⁽¹⁻³⁾ Apresenta-se tipicamente por um exantema mucocutâneo extenso, febre e envolvimento de outros órgãos.^(1,3) O atingimento multissistémico é o que distingue o DRESS de outras reações alérgicas medicamentosas.^(1,3) A incidência estimada do DRESS é de 1:1.000-10.000.⁽³⁾ O reconhecimento desta entidade é fundamental uma vez que 10 a 20% dos casos podem ser fatais.⁽³⁻⁶⁾ A interrupção, o mais precoce possível, do medicamento é essencial, como se exemplifica no caso descrito.

Nascer e Crescer 2013; 22(4): 244-247

INTRODUÇÃO

A hipersensibilidade medicamentosa define-se como uma reação adversa a um fármaco na sequência de uma resposta imunológica desencadeada pelo próprio fármaco.⁽¹⁾ Se for imediata e cutânea pode ser facilmente reconhecível, no entanto, quando tardia e com apresentação menos típica, pode ser difícil estabelecer a relação com o uso de um fármaco. De acordo com o sistema de classificação de *Gell e Coombs* as reações de hipersensibilidade medicamentosa podem dividir-se em quatro categorias: 1) tipo I: imediata e causada por ativação dos mastócitos e basófilos e mediada por IgE; tipo II: tardia e causada por destruição celular mediada por anticorpos (geralmente IgG);

CASO CLÍNICO

Criança do sexo feminino, oito anos, com antecedentes de epilepsia com pontas centro-temporais, diagnosticada aos sete anos de idade. Medicada inicialmente com valproato de sódio e posteriormente, por queixas de diminuição do apetite, com carbamazepina. Os antecedentes familiares eram irrelevantes.

Seis semanas após a alteração da terapêutica anticonvulsivante inicia febre. No quarto dia associa-se um eritema pruriginoso da face, região cervical e tronco, odinofagia e otalgia. Por suspeita de infeção por *Streptococcus* grupo A, efetuou pesquisa na orofaringe que se revelou negativa. Medicada ao sexto dia de doença com amoxicilina e clavulanato oral por provável otite média aguda. Ao décimo dia de febre, recorreu ao serviço de urgência, apresentando um eritema e exantema macular difuso, queilite, orofaringe sem exsudados, adenomegalias cervicais e inguinais e edema da face e dos membros. Sem organomegalias ou outras alterações no exame objetivo, tendo sido decidida a suspensão da medicação (carbamazepina, amoxicilina e ácido clavulânico e ibuprofeno). Analiticamente, apresentava anemia, eosinofilia e elevação das enzimas hepáticas (Tabela 1). O sedimento urinário não revelou alterações. A ecografia abdominal

^I S. Pediatria, CH Médio Ave, 4761-917 Vila Nova de Famalicão, Portugal. crferrao.melo@gmail.com; flipalmeida@hotmail.com; susanapflopes@gmail.com; paulo.a.r.teixeira@sapo.pt; alexandranunessequeira@gmail.com; krismmiguel@gmail.com

^{II} U. Neuropediatria, S. Pediatria, H Braga, 4710-243 Braga, Portugal. barbosacelia12@gmail.com

mostrou esplenomegalia (130 mm de maior diâmetro) e adenomegalias múltiplas ao nível do hilo hepático e inguinais bilateralmente, de provável natureza reativa. As serologias e marcadores víricos foram negativos (Tabela 2). Instituída terapêutica sintomática com anti-histamínico e antipirético, verificando-se apirexia após o décimo terceiro dia de doença e regressão gradual do edema e do exantema. Manteve-se hemodinamicamente estável e sem compromisso neurológico. Verificou-se também uma rápida melhoria analítica. Suspendeu-se a medicação anti-convulsivante dado o bom prognóstico da forma de epilepsia, do grupo das epilepsias consideradas benignas da infância, que a criança apresentava. Foi desaconselhado o uso futuro de outros anticonvulsivantes aromáticos.

DISCUSSÃO

As reações alérgicas medicamentosas do tipo IV podem apresentar-se de forma muito variável, desde um exantema morbiliforme, eritrodermia, eritema multiforme, até formas mais graves como o Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, ou com atingimento multissistémico como o síndrome de hipersensibilidade a fármacos ou DRESS.^(1,3)

Perante um exantema exuberante generalizado, síndrome febril prolongado, atingimento multiorgânico, adenopatias, eosinofilia e a história de administração de um anticonvulsivante aromático, o diagnóstico de DRESS foi ponderado. Contudo, alguns destes sinais e sintomas são comuns a outras doenças, nomeadamente a infeções por vírus hepatotrópicos, outras cau-

Tabela 1 – Evolução analítica no internamento (D11 a D16 de doença) e após alta (um mês depois do internamento)

| | D1 int. D11 de doença | D12 de doença | D13 de doença | D16 de doença | 1 mês após alta |
|-------------------------|--------------------------|---------------|---------------|---------------|--------------------|
| Hb (g/dl) | 10,8 | 10,3 | 10,8 | 10,6 | 11,3 |
| Plaquetas (uL) | 172 000 | 193 000 | 206 000 | 179 000 | 239 000 |
| Leucócitos (uL) | 10 800 | 12 400 | 13 200 | 15 600 | 8 100 |
| Neutrófilos (uL) | 2680 | 2120 | 2100 | 1820 | 3270 |
| Linfócitos (uL) | 5740 | 5760 | 5710 | 6590 | 5100 |
| Eosinófilos (uL) | 320 | 420 | 500 | 450 | 310 |
| Monócitos (uL) | 1230 | 1640 | 1550 | 1030 | 1250 |
| Creatinina (mg/dl) | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,3 | 0,4 |
| Ureia (mg/dl) | 13 | 10 | 16 | 6 | 17 |
| TGO/TGP (U/l) | 270/168 | 142/129 | 113/122 | 45/61 | 32/36 |
| PCR (mg/dl) | 2,9 | 1,68 | 1,75 | 0,52 | - |
| Albumina (g/dl) | - | 2,5 | 2,7 | 3,0 | - |
| Proteínas totais (g/dl) | - | 4,4 | 4,5 | 5,1 | - |

Abreviaturas: Hb – Hemoglobina; TGO – Transaminase glutâmico-oxalacética; TGP – transaminase glutâmico pirúvica; PCR – Proteína c-reativa.

Tabela 2 – Serologias e marcadores víricos

| | |
|----------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| HBV – vírus da hepatite B | AgHBs neg., Ac anti-HBs pos., Ac anti-HBc neg. |
| HAV – vírus da hepatite A | Ac anti-HAV (IgG) neg., Ac anti-HAV (IgM) neg. |
| HCV – vírus da hepatite C | Ac anti-HCV neg. |
| HIV – vírus da imunodeficiência humana | Ac HIV1 /HIV2 neg. |
| CMV – citomegalovírus | Ac anti-CMV IgG pos., Ac anti-CMV IgM neg. |
| EBV – vírus Epstein Barr | Ac Heter. 1 e 2 neg., Ac VCA IgM neg, Ac VCA IgG neg., EBNA neg. |
| Parvovirus | IgG neg., IgM neg. |
| Mycoplasma Pneumoniae | PCR (secreções respiratórias) negativo |

Abreviaturas: AgHBs – antígeno de superfície do vírus da hepatite B; Ac anti-HBs – anticorpo de superfície do vírus da hepatite B; Ac anti-HBc – Anticorpo contra antígeno core da hepatite B; Ig – Imunoglobulina; Ac Heter – anticorpo heterofilo; VCA – antígenos da cápsula viral; EBNA – antígeno nuclear do vírus Epstein Barr; PCR – reação em cadeia da polimerase.

sas de exantemas difusos como as infeções estreptocócicas ou estafilocócicas, ou o síndrome de Kawasaki na idade pediátrica. Neste contexto estes diagnósticos diferenciais foram inicialmente colocados.

Perante a hipótese de uma infeção vírica que justificasse o síndrome febril, a sintomatologia das vias aéreas superiores (odinofagia e otalgia), e o eritema pruriginoso foram efetuadas serologias e marcadores víricos que foram negativos. A pesquisa do *Streptococcus* grupo A foi também negativa.

Por outro lado, colocou-se ainda a hipótese de um síndrome de Kawasaki, uma vez que para além da febre prolongada, apresentava queilite, adenopatias cervicais e edema das extremidades. No entanto, a distribuição da linfadenopatia não sugeria um síndrome de Kawasaki, que se apresenta tipicamente com linfadenopatia cervical. Também o edema não se restringia às mãos e pés, como habitualmente acontece neste síndrome, mas estendia-se à inserção dos membros e à face, achado consistente com o síndrome DRESS. Salienta-se que o exantema regrediu sem qualquer descamação nas extremidades, o que

não é a favor do Síndrome de Kawasaki, ou mesmo de uma infeção cutânea estreptocócica ou estafilocócica.

Estes achados, bem como os sintomas sistémicos, a eosinofilia, e a ausência de sinal de Nikolsky, sugerem em conjunto o diagnóstico de DRESS.

O síndrome DRESS foi descrito em 1950 num doente medicado com um anticonvulsivante.⁽⁶⁾ Caracteriza-se classicamente por febre, erupção cutânea, atingimento sistémico, disfunção hepática, eosinofilia e linfocitose com linfócitos atípicos.^(1,3,4) Pode também ocorrer insuficiência renal aguda e infiltrados pulmonares ou cardíacos. O edema facial⁽⁴⁾ e as adenopatias são também frequentemente descritos e estavam presentes nesta criança de forma exuberante. Tipicamente as manifestações clínicas surgem duas a seis semanas após início do fármaco mas podem surgir até três meses depois.⁽⁴⁾

Os anticonvulsivantes aromáticos (carbamazepina, fenitoina, fenobarbital, oxcarbazepina, felbamato, eslicarbazepina, zonisamida e primidona) e as sulfonamidas são os agentes mais frequentemente implicados neste tipo de reação alérgica, haven-



Figura 1 (A, B, C) – Primeiro dia de internamento, 10º dia do quadro de febre e 6º dia do exantema

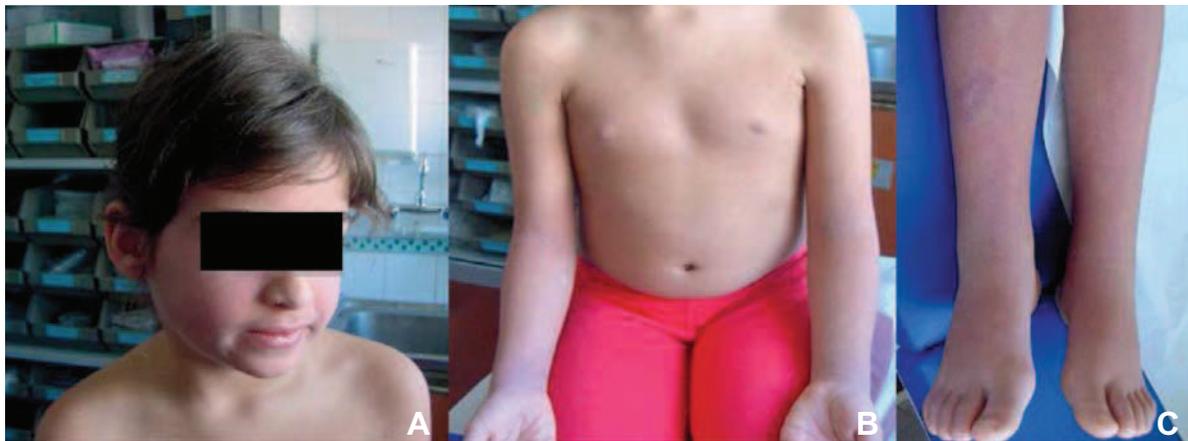


Figura 2 (A, B, C) – Quarto dia de internamento, quatro dias após suspensão da carbamazepina

do, no entanto, múltiplos fármacos que podem estar associados.^(4,6,7) Neste caso, foi iniciada a carbamazepina, em substituição de valproato de sódio, seis semanas antes do episódio. O uso concomitante de amoxicilina e ácido clavulânico foi considerado, no entanto, o início do quadro de febre e exantema, precedeu a administração deste antibiótico.

O mecanismo fisiopatológico do DRESS permanece por esclarecer podendo, contudo, existir susceptibilidade individual e diversos autores defendem uma associação a um cofator, como uma infeção viral ativa ou mesmo a reativações de HHV-6, CMV e EBV.^(3,4,6) No presente caso, não foi pesquisado o HHV-6 e não foi identificado nenhum vírus, mas parece ter coexistido uma infeção das vias aéreas superiores.

A maioria dos casos de DRESS resolve com descontinuação do fármaco⁽³⁾, o que se verificou no caso reportado, no entanto ocorre um evento fatal em 10–20% dos casos, pelo que o diagnóstico precoce é fundamental.^(1,4-6) O tratamento consiste em suspender o agente causal, podendo ser benéfico o uso de anti-histamínicos e corticosteróides. A corticoterapia sistémica é normalmente reservada para casos graves, ou sem melhoria após descontinuação do agente desencadeante.⁽⁵⁻⁷⁾

CONCLUSÕES

O Síndrome DRESS é uma reação farmacológica adversa multissistémica potencialmente fatal, com grande variabilidade. A reexposição acidental e os testes de provocação devem ser evitados mas em alguns casos podem ser realizados testes cutâneos para diagnóstico (geralmente testes de contacto) particularmente úteis quando um diagnóstico mais fundamentado é necessário (se há vários fármacos administrados ao mesmo tempo ou quando há poucas alternativas terapêuticas para substituição do fármaco suspeito).⁽⁸⁾ É fundamental alertar para o risco de reatividade cruzada entre anti-epiléticos aromáticos, devendo os doentes, familiares e profissionais de saúde estar alerta para esta condição e para potenciais reações cruzadas com outros fármacos.

WEARING RED – A CASE OF DRUG REACTION

ABSTRACT

Introduction: Drug reactions may be limited to a skin rash, or present as a multisystemic syndrome with a variable prognosis such as DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) syndrome.

Case report: The authors report a case of a girl admitted to the Emergency Department due to prolonged fever with generalised rash and pruritus, and prominent soft tissue edema of face, legs and arms, six weeks after beginning treatment with

carbamazepine. Laboratory results showed eosinophilia and elevated liver enzymes. After stopping the drug we assisted to both clinical and analytical normalization.

Discussion: The early recognition of DRESS syndrome and drug withdrawal allowed a favourable evolution of a potentially fatal entity.

Key-words: Aromatic anticonvulsants, carbamazepine, drug reaction.

Nascer e Crescer 2013; 22(4): 244-247

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pichler WJ. Drug allergy: Classification and clinical features. Fevereiro, 2012. (Acedido em 20 de Março de 2012). Disponível em: <http://www.uptodate.com>.
2. Pichler WJ. An approach to the patient with drug allergy. Fevereiro, 2012. (Acedido em 20 de Março de 2012). Disponível em: <http://www.uptodate.com>.
3. Cacoub P, Musette P, Descamps V, Meyer O, Speirs C, Finzi L, et al. The DRESS syndrome: a literature review. *Am J Med* 2011; 124:588-97.
4. Milliken D, Roosinovich E, Wilton H, Lipworth AD, Moore D, Morris-Jones S, et al. Drug fever and DRESS syndrome. *Br J Hosp Med (Lond)* 2011; 72:224-8.
5. Walsh SD, Creamer D. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a clinical update and review of current thinking. *Clin Exp Dermatol* 2010; 36:6-11.
6. Criado PR, Avancini JM, Criado RF, Santi CG. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) / Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome (DIHS): a review of current concepts. *An Bras Dermatol* 2012; 87:435-49.
7. Tas S, Simonart T. Management of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS Syndrome): an update. *Dermatology* 2003; 206:353-6.
8. Santiago F, Gonçalo M, Vieira R, Coelho S, Figueiredo A. Epicutaneous patch testing in drug hypersensitivity syndrome (DRESS). *Contact Dermatitis* 2010; 62:47-53.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Cláudia Melo
Rua de Sobreiras, nº490, 1º andar
4150-713 Porto, Portugal
e-mail: crferrao.melo@gmail.com

Recebido a 14.12.2012 | Aceite a 23.07.2013