

## SÍNDROME DRESS RELACIONADA AO USO DE ALOPURINOL: RELATO DE CASO

### DRESS SYNDROME RELATED TO THE USE OF ALLOPURINOL: CASE REPORT

**SOUSA FILHO**, Emanuel Acaiaba Reis<sup>1</sup>

**SOARES**, Heloísa de Lima<sup>2</sup>

**SILVA**, Alexandre Augusto Alves<sup>3</sup>

**CANÇADO**, Lorrana Souza<sup>4</sup>

1 - Médico Residente do Hospital dos Forças Armadas – DF. Contato: emanuelacaiaba94@hotmail.com

2 - Médica Residente do Hospital dos Forças Armadas – DF

3 - 2º Tenente Médico Perito e Atendente do Quartel General do Exército – DF

4 - Médica Residente do Hospital dos Forças Armadas – DF

### RESUMO

**Introdução:** A síndrome DRESS é uma reação adversa a medicamentos pouco conhecida dentro da prática clínica, porém com grande potencial de letalidade devido a combinação de manifestações cutâneas e envolvimento de múltiplos órgãos. **Objetivo:** identificar possíveis reações adversas graves e incomuns secundárias ao uso de medicações usadas frequentemente na prática clínica. **Métodos:** Trata-se de um relato de caso construído com base em levantamento de dados do prontuário do paciente e análise a partir de um referencial teórico para comprovação de sua relevância na prática clínica. **Resultado:** Enfatizou-se a importância de um reconhecimento precoce dessa condição, a fim de evitar desfechos graves.

**Palavras-chave:** Síndrome DRESS; Alopurinol; Reação adversa a medicamentos; Farmacodermia.

### ABSTRACT

**Introduction:** The DRESS syndrome is an adverse drug reaction that is unusual in clinical practice, but with a high potential for lethality, due to the combination of cutaneous manifestations and involvement of multiple organs. **Objective:** identify possible serious and unusual adverse reactions secondary to the use of medications frequently used in clinical practice. **Methods:** This is a case report built on the basis of data collection from the patient's medical record and analysis from a theoretical framework to prove its source in clinical practice. **Outcome:** The importance of early recognition of this condition was emphasized, in order to avoid serious outcomes.

**Keywords:** *DRESS Syndrome; allopurinol; adverse drug reaction; pharmacodermia.*

## **INTRODUÇÃO**

A síndrome DRESS (sigla do inglês *drug reaction with eosinofilia and systemic symptoms*) é uma grave reação adversa a medicamentos com um quadro clínico amplo, que varia desde alterações laboratoriais assintomáticas a manifestações cutâneas com comprometimento de múltiplos órgãos.

Reações adversas a medicamentos são comuns na prática clínica, ocorrendo em 6,7% dos pacientes internados. Manifestações cutâneas estão entre os sintomas mais frequentes (30%), porém a sua forma grave, que inclui a síndrome DRESS, síndrome de Steven-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, tem a incidência estimada em 1(um) a cada 1000 pacientes internados<sup>1</sup>.

O quadro clínico é extremamente variável e inespecífico, incluindo febre, leucocitose, eosinofilia, erupção cutânea, prurido, alterações hepáticas e renais. Tais características podem atrasar o diagnóstico e muitas vezes confundi-lo com outras patologias. Não há consenso quanto ao diagnóstico, porém um dos métodos mais utilizados baseia-se no uso de critérios estabelecidos pelo grupo RegiSCAR, além da exclusão de outras causas<sup>2,3</sup>.

O reconhecimento precoce da síndrome associado à suspensão imediata do medicamento e outras medidas de suporte, é essencial para evitar a progressão da doença, complicações e mortalidade. Ainda não há protocolo de tratamento específico estabelecido, sendo o uso de corticoterapia sistêmica o tratamento mais aceito atualmente<sup>1,3</sup>.

## **RELATO DE CASO**

Paciente masculino, procedente de Ipameri estado de Goiás, 57 anos, 90 kg, hipertenso (em uso de losartana 100mg/dia e hidroclorotiazida 25mg/dia), apresentou hiperuricemia (8,2 mg/dl) em exames laboratoriais de rotina, sendo então prescrito alopurinol. Após, aproximadamente 30 dias de uso da medicação, foi admitido no pronto-atendimento do

Hospital das Forças Armadas com quadro de exantema maculopapular pruriginoso em tronco, associado a picos febris (38 a 38,5°C), há cerca de 10 dias (Figura 1).

**Figura 1:** Exantema Maculopapular em dorso. Imagem obtida no início da internação



Paciente estava em uso de doxiciclina e anti-histamínicos há 5(cinco) dias, devido à suspeita diagnóstica de febre maculosa, pois era morador de área rural e referia contato prévio com carrapatos.

À admissão apresentava leucocitose de 13960/mm<sup>3</sup> com desvio a esquerda (10% de bastões – 1396/mm<sup>3</sup>) e linfocitose (38% de linfócitos – 5305/mm<sup>3</sup>), com 5% de linfócitos reativos (698/mm<sup>3</sup>); além de alteração da função renal (creatinina 4,15 mg/dl e ureia 87mg/dl), alteração de enzimas hepáticas (TGO 81 U/L, 3; TGP 161,9 U/L; FAL 310,8 U/L; GGT 748 U/L) e hiperbilirrubinemia (bilirrubina total 4,38 mg/dl, com bilirrubina direta de 4,13 mg/dl). Considerando a hipótese de febre maculosa, foi mantida a doxiciclina e associado ceftriaxona.

No 4º dia de internação, apresentou recrudescimento do exantema em dorso e membros superiores, com progressão cefalocaudal (Figuras 2 e 3), além do surgimento de

linfonodomegalias em cadeia cervical e inguinal. Laboratorialmente, cursou com nova leucocitose e eosinofilia progressiva que atingiu o valor máximo de  $3155/\text{mm}^3$  (17%).

**Figura 2.** Exantema maculopapular em membros inferiores.



**Figura 3.** Exantema maculopapular em face interna da coxa



Foi submetido à biópsia de pele, cujo laudo histopatológico foi compatível com farmacodermia, demonstrando dermatite de interface, com degeneração vacuolar da camada basal esparsos queratinócitos apoptóticos, leve infiltrado inflamatório crônico perivascular superficial, acompanhado por eosinófilos e extravasamento de hemácias.

Nesse contexto, aventou-se a hipótese de síndrome DRESS. Os antibióticos (doxicilina D11 e ceftriaxona D8) foram suspensos e iniciado corticoterapia com prednisona via oral, em doses progressivamente maiores de 20mg até 100mg (aproximadamente 1mg/kg de peso). Além disso, foram excluídas outras possíveis infecções bacterianas (hemoculturas e urocultura negativas), doenças virais (Hepatites A, B e C, HIV, toxoplasmose, EBV, CMV) e doenças reumatológicas (Fator reumatóide, FAN, p-ANCA e c-ANCA não reagentes). A febre maculosa, hipótese diagnóstica inicial, foi descartada por meio das características clínicas e evolução natural da doença não compatível.

Após início da corticoterapia, paciente apresentou resposta parcial, com melhora da eosinofilia e da função renal, porém piora progressiva de enzimas hepáticas, evoluindo com quadro de hepatite aguda (TGO 979,6 U/L; TGP 1555,9 U/L).

Foi então optado por modificação da corticoterapia, sendo prescrito metilprednisolona na dose de 150mg (aproximadamente 1,5 mg/kg de peso). Após 5 (cinco) dias de altas doses de corticóide, o paciente apresentou melhora progressiva do exantema, com descamação cutânea, além de normalização da função renal (creatinina 1,18 mgdl; ureia 50 mg/dl) e enzimas hepática (TGO 17,3 U/L; TGP 65,7 U/L). O paciente recebeu alta hospitalar após 23 dias de internação com prescrição de prednisona 60mg, dose a ser reduzida gradualmente ao longo de 4 (quatro) semanas. Em consulta ambulatorial de seguimento após 2 (duas) semanas do ocorrido, o paciente mantinha-se com remissão completa do quadro, ainda em uso de corticoterapia (prednisona 10mg, em desmame). Transcorridos 6 (seis) meses, o paciente permaneceu estável, sem novos surtos da doença após a suspensão do corticoide.

## **DISCUSSÃO**

A síndrome DRESS é uma reação medicamentosa adversa grave potencialmente ameaçadora à vida com taxa de mortalidade de 5 a 10%<sup>1,2</sup>. A incidência não é totalmente conhecida,

considerando que muitos casos não são corretamente diagnosticados devido à grande variabilidade do quadro clínico. Estima-se 10 casos por milhão a cada ano. Não possui predileção por sexo ou idade. A idade média de diagnóstico para homens é de 51,4 anos e 55,7 anos para mulheres<sup>3</sup>.

A patogênese de tal síndrome não é totalmente compreendida. Consiste em reação de hipersensibilidade mediada por células T decorrente da interação de fatores ambientais e predisposição genética. Como fator adicional, cita-se provável atuação da reativação de infecção pelo herpesvírus 6 (seis) no curso da doença<sup>3</sup>.

As principais drogas envolvidas incluem anticonvulsivantes aromáticos (fenitoína, carbamazepina, etc.) alopurinol e antibióticos (sulfonamidas, derivados da penicilina, vancomicina, etc)<sup>1,2,4</sup>. De acordo com Kardaun e col.<sup>5</sup>, 35% dos casos de DRESS são decorrentes do uso de anticonvulsivantes e 18% causados pelo alopurinol. Em outro estudo, Chen e col.<sup>1</sup> encontraram o alopurinol como responsável por 32% dos casos, seguido pela fenitoína (18%).

Neste relato de caso, a droga imputada foi o alopurinol, prescrito para quadro de hiperuricemia assintomática. O alopurinol é uma droga amplamente utilizada na prática clínica e sabidamente causadora de efeitos adversos, principalmente cutâneos (exantema), renal (nefrite intersticial) e hepático (hepatite). A incidência de DRESS é de 1(um) a cada 260 pacientes em uso dessa droga. Um fator de risco para toxicidade de tal medicamento é presença de doença renal crônica e uso simultâneo de diuréticos, em especial os tiazídicos. Assim, é recomendado o seu uso apenas em casos selecionados, bem como redução de doses de acordo com a função renal<sup>6</sup>.

Uma das características da síndrome é o longo período de latência entre a administração da droga e o início do quadro, variando entre 2(dois) e 8(oito) semanas com uma média de 22 dias<sup>1,5,7,8</sup>. No presente caso, o tempo de latência foi de 30 dias.

O quadro clínico caracteriza-se por *rash* cutâneo, febre alta e sintomas sistêmicos, decorrentes do acometimento de múltiplos órgãos. A erupção cutânea ocorre em 100% dos casos e a febre

( $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ ) em 90%<sup>1,5</sup>. Além disso, são comuns as anormalidades hematológicas, incluindo leucocitose, linfócitos atípicos e eosinofilia (contagem absoluta  $\geq 700/\text{mm}^3$ ).

Os órgãos mais acometidos são o fígado (72%), rins (37%) e pulmões (32%), mas pode ocorrer envolvimento cardiovascular, pancreático, musculoesquelético e do sistema nervoso central. Mais de um órgão é acometido durante o curso da doença em 56% dos casos. O envolvimento renal é mais frequente nos casos relacionados ao alopurinol<sup>1,5,6</sup>.

Devido a inespecificidade e multiplicidade do quadro clínico é comum o atraso diagnóstico, além da instituição de tratamento para outras condições, em especial, as infecciosas, considerando que febre e leucocitose, achados frequentes na síndrome DRESS, também são sinais sugestivos de infecção<sup>4</sup>. Assim, faz-se necessário a exclusão de diversos diagnósticos diferenciais, incluindo infecções virais e bacterianas, vasculites, LES (lúpus eritematoso sistêmico), etc<sup>9</sup>.

Um exame que pode auxiliar no diagnóstico diferencial é a biópsia cutânea, que costuma demonstrar achados compatíveis com farmacodermia, como dermatite de interface, vacuolização de queratinócitos da camada basal e infiltrado inflamatório perivascular (composto por linfócitos e eosinófilos)<sup>1,9</sup>. Contudo tais achados não são patognômicos de síndrome DRESS, estando presentes também em outras reações cutâneas adversas.

Ainda não há consenso quanto ao diagnóstico, mas alguns autores têm sugerido sistemas de escores. Um dos mais utilizados na prática clínica é o escore do estudo RegiSCAR<sup>5,9</sup> (tabela 1). Tal escore foi aplicado em um estudo prospectivo realizado de 2003 a 2009, em que 117 casos ao redor do mundo (em hospitais na Áustria, Inglaterra, França, Alemanha, Itália, Israel, Taiwan e Holanda) foram validados como casos de DRESS provável ou definitivo<sup>5</sup>. No presente caso, o paciente apresentou 7(sete) pontos, sendo definido como caso de DRESS.

O tratamento baseia-se primariamente na suspensão precoce da droga imputada, além de medidas de suporte. Uma das terapias mais utilizadas consiste na administração de corticóide, seja prednisona via oral ou metilprednisolona endovenosa, geralmente na dose de 1 a 1,5 mg/kg/dia<sup>9</sup>. Recomenda-se que a redução das doses de corticóide seja realizada de forma

gradual ao longo de 6(seis) a 8(oito) semanas, evitando-se recidivas da doença. Alguns autores ainda citam o uso de imunoglobulina humana e plasmaférese, mas não existe consenso e faltam dados sobre a efetividade de tais medidas em termos de desfechos e mortalidade<sup>1,9</sup>.

**Tabela 1** – Critérios segundo o RegisSCAR para diagnóstico de DRESS

Pontuação	-1	0	1	2	Comentários
<b>Febre (<math>\geq 38,5^{\circ}\text{C}</math>)</b>	Não/ ND	Sim			
<b>Linfonomegalia</b>		Não/ ND	Sim		
<b>Eosinofilia</b>		Não/ ND			
<b>Eosinófilos (total)</b>			0,7 a 1,499 x $10^9$ L	$\geq 1,5 \times 10^9$ L	
<b>Eosinófilos (%), se leucócitos <math>&lt; 4 \times 10^9</math> L</b>			10 a 19,9%	$\geq 20\%$	
<b>Linfócitos atípicos</b>		Não /ND	Sim		
<b>Extensão (% superfície corporal)</b>		Não/ ND	$> 50\%$		
<b>Lesões sugestivas de DRESS</b>	Não	ND	Sim		$\geq 2$ características: descamação, edema facial, infiltração, mudanças purpúricas (menos pernas)
<b>Biópsia sugestiva de DRESS</b>		Sim / ND			
<b>Envolvimento de órgãos</b>					1 ponto para cada órgão envolvido, com pontuação máxima de 2
<b>Fígado</b>			Sim		
<b>Rim</b>			Sim		
<b>Pulmão</b>			Sim		
<b>Músculos</b>			Sim		
<b>Pâncreas</b>			Sim		
<b>Outros</b>			Sim		
<b>Resolução em período <math>\geq 15</math> dias</b>	Não/ ND	Sim			
<b>Anticorpos antinucleares</b>					
<b>Hemocultura</b>					
<b>Sorologia vírus Hepatite A, B, C</b>					
<b>Sorologia Micoplasma</b>					
<b><math>\geq 3</math> negativos</b>			Sim		

ND: sem dados. Interpretação (pontos):  $< 2$ : excluído, 2 a 3: possível, 4 a 5: provável,  $> 6$ : definido.

Fonte: Adaptado de Kardaun<sup>5</sup> e Chen<sup>1</sup>.

## CONCLUSÃO

A síndrome DRESS é uma reação adversa a medicamentos grave com características peculiares e grande potencial de morbimortalidade. O reconhecimento precoce, bem como a rápida remoção da droga imputada são fundamentais para um melhor prognóstico, justificando a importância da divulgação de casos clínicos como esse na comunidade científica. Ainda são necessários mais estudos para que haja consenso quanto ao diagnóstico e tratamento.

## REFERÊNCIAS

- 1 - Chen YC, Chiu HC, Chu CY. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: a retrospective study of 60 cases. *Arch Dermatol.* 2010 Dec;146(12):1373-9. doi: 10.1001/archdermatol.2010.198. Epub 2010 Aug 16. PMID: 20713773.
- 2 - Wolfson AR, Zhou L, Li Y, Phadke NA, Chow OA, Blumenthal KG. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) Syndrome Identified in the Electronic Health Record Allergy Module. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019 Feb;7(2):633-640. doi: 10.1016/j.jaip.2018.08.013. Epub 2018 Aug 31. PMID: 30176295; PMCID: PMC6363826.
- 3 - Shiohara T, Mizukawa Y. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DiHS)/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): An update in 2019. *Allergol Int.* 2019 Jul;68(3):301-308. doi: 10.1016/j.alit.2019.03.006. Epub 2019 Apr 16.
- 4 - Santiago LG, Morgado FJ, Baptista MS, Gonçalo M. Hypersensitivity to antibiotics in drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) from other culprits. *Contact Dermatitis.* 2020 May;82(5):290-296. doi: 10.1111/cod.13462. Epub 2020 Feb 3. PMID: 31900951.
- 5 - Kardaun SH, Sekula P, Valeyrie-Allanore L, Liss Y, Chu CY, Creamer D, Sidoroff A, Naldi L, Mockenhaupt M, Roujeau JC; RegiSCAR study group. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. *Br J Dermatol.* 2013 Nov;169(5):1071-80. doi: 10.1111/bjd.12501.
- 6 - Markel A. Allopurinol-induced DRESS syndrome. *Isr Med Assoc J.* 2005 Oct;7(10):656-60. PMID: 16259349.
- 7 - Lee HY, Tay LK, Thirumorthy T, Pang SM. Cutaneous adverse drug reactions in hospitalised patients. *Singapore Med J.* 2010 Oct;51(10):767-74.
- 8 - Eshki M, Allanore L, Musette P, Milpied B, Grange A, Guillaume JC, 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. *Arch Dermatol.* 2009 Jan;145(1):67-72. doi: 10.1001/archderm.145.1.67. PMID: 19153346.

9 - Yi-Chun Chen, Yung-Tsu Cho, Chia-Ying Chang, Chia-Yu Chu. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: A drug-induced hypersensitivity syndrome with variable clinical features. *Dermatologica Sinica*. 2013;31(Issue 4):196-204, ISSN 1027-8117, <https://doi.org/10.1016/j.dsi.2013.09.006>.