

SÍNDROME DRESS COM HEPATITE AGUDA GRAVE EM PACIENTE JOVEM

DRESS SYNDROME WITH SEVERE ACUTE HEPATITIS IN A YOUNG PATIENT

Larissa Campos Silva¹
Lorena Colodetti Zanandrea²
Letícia Paiva Barreto³
Natália Tebas de Castro⁴

RESUMO: A Síndrome de Reação a Drogas com Eosinofília e Sintomas Sistêmicos (DRESS) ou Síndrome da Hipersensibilidade Induzida por Droga, como também é conhecida, trata-se de uma reação medicamentosa grave, com envolvimento cutâneo e de múltiplos órgãos. Clinicamente, caracteriza-se por uma erupção cutânea morbiliforme generalizada, por febre, linfadenopatias, alterações hematológicas e envolvimento multiorgânico. Esta síndrome tem uma elevada taxa de mortalidade (10%), associada a hepatite fulminante com necrose hepática. Torna-se então imperioso um diagnóstico precoce e suspensão imediata do(s) fármaco(s) imputável(is). Este relato de caso trata-se de uma Síndrome *Dress* em um paciente jovem, com a presença de hepatite medicamentosa grave de padrão misto colestático/hepatocelular.

Palavras-chave: Hepatite. Paciente Jovem. Síndrome da Hipersensibilidade Induzida por Droga.

ABSTRACT: Drug Reaction Syndrome with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) or Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome, as it is also known, is a serious drug reaction with cutaneous and multiple organ involvement. Clinically, it is characterized by a generalized morbilliform rash, fever, lymphadenopathy, hematological changes and multiorgan involvement. This syndrome has a high mortality rate (10%), associated with fulminant hepatitis with hepatic necrosis. An early diagnosis and immediate suspension of the attributable drug(s) becomes imperative. This case report is about a Dress Syndrome in a young patient, with the presence of severe drug-induced hepatitis with a mixed cholestatic/hepatocellular pattern.

Keywords: Hepatitis. Young Patient. Drug-induced hypersensitivity syndrome.

¹Médica Graduada pela EMESCAM. E-mail: larissacamposio6@gmail.com.

² Médica Graduada pela EMESCAM.

³Médica Graduada pela EMESCAM.

⁴ Médica Graduada pela EMESCAM.

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Reação a Drogas com Eosinofília e Sintomas Sistêmicos (DRESS) ou Síndrome da Hipersensibilidade Induzida por Droga, como também é conhecida, trata-se de uma reação medicamentosa grave com envolvimento cutâneo e sistêmico, comumente associada a anticonvulsivantes, ao alopurinol e as sulfonamidas . Possui uma incidência de aproximadamente 1 : 10.000 casos entre os pacientes expostos aos fatores de risco mas só aproximadamente 2% destas são graves, com uma taxa de mortalidade de 10% ^{1,2}. O diagnóstico de DRESS é baseado na associação das características clínicas (história de exposição à droga), achados cutâneos, linfadenopatia e outros achados sistêmicos, como febre e envolvimento visceral, e achados laboratoriais, sendo a insuficiência hepática a principal causa de morte ². Pode acometer múltiplos órgãos e a presença de eosinofilia costuma diferenciar esta entidade de outras reações a medicamentos³. Este relato de caso trata-se de uma síndrome de hipersensibilidade tipo IV (DRESS), apresentando hepatite medicamentosa grave de padrão misto colestático/hepatocelular.

RELATO DE CASO

Homem de 19 anos, negro, previamente hígido, é admitido no serviço de emergência do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória-ES (HSCMV) com quadro de febre de 38°C, lesões maculopapulares eritematosas e pruriginosas difusas, lesões em mucosa jugal e lábios, icterícia importante de mucosas conjuntivais, linfadenomegalia indolor de cadeias cervical anterior e posterior bilateralmente.

Há dois meses havia realizado cirurgia no fêmur por osteomielite aguda devido a acidente automobilístico, sendo prescrito na alta o uso de Sulfametoxazol/Trimetoprim via oral por três meses. Após aproximadamente 8 semanas da antibioticoterapia, refere início dos sintomas, o que o fez procurar o pronto-atendimento próximo ao seu domicílio, no qual foi suspenso o antibiótico. Mesmo com a suspensão da droga, apresentou piora sintomática progressiva em 3 dias, levando-o a procurar o serviço de urgência da Santa Casa de Misericórdia de Vitória, onde devido ao quadro clínico do paciente, foi internado para cuidados e investigação diagnóstica.

Os exames laboratoriais da admissão mostraram aumento importante da bilirrubina total às custas da direta, alteração dos marcadores de função hepática e transaminases; leucócitos séricos dentro do limite da normalidade porém com a presença de eosinofília e desvio para a esquerda e marcadores inflamatórios levemente alterados.

(tabela 1)

Tabela 1 Exames laboratoriais desde a admissão até a primeira consulta pós-alta hospitalar

EXAMES LABORATORIAIS	ADMISSAO	1 DIA ANTES DA PULSOTERAPIA	TERMINO DA PULSOTERAPIA	ATUAL
Hemoglobina (g/dL)/ht (%)	11	9,6	8,0	9,1
Leucócitos (/mm ³)	8.210	8.780	7.360	5.920
Bastões (%)	8	15	1	1
Segmentados (%)	42	35	60	40
Eosinófilos (%)	12	10	1	4
Basófilos (%)	0	0	0	0
Linfócitos (%)	30	32	32	46
Monócitos (%)	8	8	6	9
Plaquetas (/mm ³)	258.000	206.000	297.000	144.000
PCR (mg/dL)	37,1	70,7	19,3	48,3
TGO/TGP (U/L)	153 381	154 298	101 169	120 222
FOSFATASE ALCALINA (U/L)	909	1126	1.275	212
GAMA-GT (U/L)	666	896	1.372	151
Albumina (g/dL)	2,2	2,2	3,0	3,9
BT/BD/BI (mg/mL)	7,4 5,7 1,7	13,5 10,6 2,9	6,6 6,2 0,4	1,7 0,7 1,0
INR	2,05	3,29	1,33	1,18
CREATININA (mg/dL)	0,5	1,0	0,7	0,8
UREIA (mg/dL)	31	26	33	18

Paciente ficou internado aos cuidados do pronto-atendimento por 3 dias devido a instabilidade do quadro clínico. Evoluiu com piora importante da função hepática com risco de hepatite fulminante. O paciente apresentava-se sonolento, com períodos de desorientação e temperatura axilar média de 39°C.

Após a estabilização do quadro, o paciente foi admitido na Enfermaria de Gastroenterologia para investigação. As sorologias para hepatite B e C, mononucleose, sífilis, HIV, Rubéola, Dengue e Toxoplasmose resultaram negativas; a função hepática deteriorava-se diariamente, alcançando um estado de incoagulabilidade sanguínea, com risco eminente de hepatite fulminante e necessidade de transplante hepático.

Ao exame físico, o paciente evoluiu em poucos dias com lesões descamativas com crosta melicérica perioral e eritemato-descamativas em face, tronco, dorso e membro (FIGURA 1). Apresentava ainda quadro mantido de picos febris de 38°C, linfonodomegalia cervical dolorosa, queda do estado geral e icterícia conjuntival importante (FIGURA 2). Foi solicitado o parecer da dermatologia e com a composição de todos os sintomas e exames laboratoriais, confirmou-se a hipótese diagnóstica de Síndrome Dress.

Diante desse quadro, foram solicitados exames como hemocultura, urocultura, raio x de tórax, tomografia de abdome e ecocardiograma torácico pois mantinha febre e havia a necessidade de descartar foco infeccioso antes de iniciar o tratamento com pulsoterapia com metilprednisolona. Além disso, foi solicitado tomografia de membro inferior esquerdo para descartar infecção em prótese de fêmur. Enquanto aguardava-se a conclusão das culturas, houve piora clínica e laboratorial progressiva, como mostrado na tabela 1.



FIGURA 1- Crosta Melicérica



FIGURA 2- Icterícia conjuntival

Com a confirmação do rastreio infeccioso negativo, iniciou-se a pulsoterapia com metilprednisolona 1g/dia. Dois dias após o início do ciclo, apresentou-se afebril, houve melhora significativa da icterícia conjuntival e das lesões de pele (Figura 3). A dosagem das transaminases e marcadores de função hepática se reduziram significativamente ao final do tratamento por 5 dias. Atualmente, o paciente está em acompanhamento ambulatorial no serviço de hepatologia do HSCMV estável, sem novos sintomas, com normalização dos exames laboratoriais

Figura 3- Melhora significativa das lesões descamativas



DISCUSSÃO

O reconhecimento precoce desta síndrome potencialmente fatal é imperativo e a retirada da droga desencadeante são as condutas mais importantes no tratamento dos doentes acometidos. Os corticosteróides são as medicações de escolha para o tratamento da síndrome, podendo ser associados imunoglobulina intravenosa.

O fígado é comumente acometido e pode ser o primeiro órgão afetado em pacientes com DRESS. Pode ocorrer desde um leve aumento de enzimas hepáticas até insuficiência hepática fulminante. O padrão colestático é o mais comum, sendo caracterizado pelo aumento de transaminases e fosfatase alcalina com icterícia. Após a retirada da droga, as transaminases podem permanecer elevadas por vários dias.⁴

A maioria dos doentes recupera sem sequelas, no entanto, é importante o seu seguimento a longo prazo pelo risco de desenvolverem patologias autoimunes ou falências orgânicas permanentes.⁵

Foram sugeridos critérios diagnósticos⁶ (Tabela 2), que são ainda alvos de discussão. Não há característica clínica ou laboratorial específica que estabeleça definitivamente o diagnóstico^{7,8}.

Tabela 2

Critérios Diagnósticos de DRESS

- 1) Erupção cutânea relacionada à droga

- 2) Anormalidades hematológicas
Eosinofília > ou = 1.500/mm³
Linfocitose atípica

- 3) Envolvimento sistêmico
Adenopatia > ou = 2cm de diâmetro ou
Hepatite (aumento de transaminases em valores duas vezes maiores que o normal) ou
Nefrite intersticial ou
Pneumonite intersticial ou
Cardite

O diagnostico de DRESS é confirmado se os 3 criterios estiverem presentes (Boquet, Bagot e Roujeau, 1996)

Nesse relato de caso, o paciente apresentou uma reação de hipersensibilidade ao antibiótico Sulfametoxazol e trimetoprim da classe das sulfonamidas. Iniciou o quadro clínico após 2 meses do início da medicação e sua piora foi drástica e progressiva, com risco de hepatite fulminante.

Apesar da suspensão imediata da droga desencadeadora, a reação imunológica auto-imune que consiste a Síndrome de Dress já havia sido instalada e sua atividade é cessada com o início de drogas imunossupressoras que, no caso descrito, foi prescrito altas doses de metilprednisolona, alcançando o sucesso no tratamento após 5 dias de pulsoterapia.

Na maior parte dos casos, a erupção maculopapular inicia-se em face e progride para a parte inferior do corpo, podendo mesmo vir a afetar quase toda a superfície corporal⁸. À medida que evolui, progride com descamação superficial de grande parte da superfície corporal¹⁰. O paciente apresentou lesões típicas da síndrome Dress, com a presença crosta melicérica e ao final, evoluiu com lesões descamativas difusas.

É válido ressaltar que o atraso no diagnóstico pode resultar no aumento significativo da morbimortalidade. Dessa forma, apesar do tratamento ter sido realizado em tempo hábil, o diagnóstico da síndrome dress é de difícil reconhecimento devido a inespecificidade dos critérios diagnósticos e a presença de variadas síndromes de hipersensibilidade a medicamentos. Assim, é importante atentar para os sinais e sintomas decorrentes dessa síndrome e seus possíveis diagnósticos diferenciais.

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; 124:588-97.
2. Kardaun SH, Sidoroff A, Valeyrie-Allanore L, et al.: Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? *Br J Dermatol* 155(2): 422-8, 2006
3. Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: Part I. Clinical perspectives. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68(5):693.e1-693.e14.

4. Shiohara T, Inaoka M, Kano Y. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS): a reaction induced by a complex interplay among herpesviruses and anti-drug immune responses. *Allergol Int.* 2006;55:1--8
5. Teo L, Tan E. Sulphasalazine-induced DRESS. *Singapore Med J.* 2006;47(3):237-9.
6. 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.
7. Shiohara T, Kano Y. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): incidence, pathogenesis and management. *Expert Opinion on Drug Safety.* 2016:1-9
8. Kardaun SH, Sidoroff A, Valeyrie-Allanore L, et al.: Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? *Br J Dermatol* 155(2): 422-8, 2006. 3
9. Criado PR, Avancini J, Santi CG, Medrado AT, Rodrigues CE, de Carvalho JF. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): A complex interaction of drugs, viruses and the immune system. *Isr Med Assoc J.* 2012;14:577-82.
10. Chen Y, Cho Y, Chang C, Chu C. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: A drug-induced hypersensitivity syndrome with variable clinical feature *Dermatológica Sinica.* 2013;31(4):196-204.