



DRESS: relato de caso com estudo genético

DRESS syndrome: case report with genetic testin

**Maria Inês Perelló Lopes Ferreira¹, Eduardo Costa de Freitas Silva², Luís Cristóvão Pôrto³,
Maria de Fátima Guimarães Scotelaro Alves⁴, Anna Carolina Arraes⁵, Assunção de Maria Castro⁶,
Sonia Conte⁷, Denise Lacerda Pedrazzi⁸, Gabriela Coelho Dias⁸**

RESUMO

A síndrome de hipersensibilidade a drogas com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) é uma rara reação adversa a drogas com potencial de morte e sequelas em longo prazo. Os anticonvulsivantes aromáticos estão entre os medicamentos mais relacionados. Relatamos um caso de DRESS em associação com o alelo HLA-A*31:01, destacando aspectos clínico-laboratoriais, abordagem diagnóstica e acompanhamento ambulatorial de sequelas tardias. Homem com 69 anos, natural do Japão, internado com suspeita clínica de DRESS. Havia iniciado carbamazepina 4 semanas antes do rash cutâneo para tratamento de epilepsia. Apresentou biópsia cutânea compatível com farmacodermia. O paciente foi tratado com prednisolona por 4 meses. A tipagem HLA-A-B-DRB1 por PCR-RSSO (ONE LAMBDA) e SSP alelo específico revelou HLA relacionado a reações de hipersensibilidade à carbamazepina. O teste de contato realizado com carbamazepina a 10% no primeiro ano após a reação foi positivo. A restrição futura da classe de anticonvulsivantes aromáticos foi recomendada. Oito meses após a aparente resolução clínica da DRESS, o paciente desenvolveu aumento dos anticorpos antitireoideanos e doença de Hashimoto. Treze meses após a o início da reação, foi observado aumento nos títulos de FAN, sem manifestações clínicas. Este relato de caso descreve aspectos clínico-laboratoriais típicos de DRESS relativos ao diagnóstico clínico-laboratorial e histopatológico, bem como evolução clínica

ABSTRACT

Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS syndrome) is a rare, potentially fatal adverse reaction to drugs that may have long-term sequelae. Aromatic anticonvulsants are among the drugs most commonly associated with DRESS. We report a case of DRESS associated with allele HLA-A*31:01, with emphasis on clinical and laboratory findings, the diagnostic approach adopted, and outpatient follow-up of late sequelae. A 69-year old Japanese male patient was admitted with a clinical suspicion of DRESS. He had started carbamazepine treatment for epilepsy 4 weeks before the rash. He presented skin biopsy compatible with pharmacodermia. The patient was treated with prednisolone for 4 months. HLA-A-B-DRB1 typing using the PCR-RSSO technique (ONE LAMBDA) and specific SSP allele revealed HLA related to hypersensitivity reactions to carbamazepine. The skin test performed with carbamazepine 10% on the first day after the reaction resulted positive. Future restriction of aromatic anticonvulsants was recommended. Eight months after the apparent clinical resolution of DRESS, the patient showed increased levels of antithyroid antibodies and Hashimoto disease. Thirteen months after the onset of the reaction, increased FAN results were observed, with no clinical manifestations. This case report describes clinical and laboratory aspects of DRESS related to clinical, laboratory, and histopathological diagnosis, as well as clinical evolution in the short and long terms. The pharmacogenetic

1. Coordenadora do Ambulatório de Reações Adversas a Medicamentos (RAM) do Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE); Médica do Serviço de Alergia e Imunologia da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ) - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
2. Chefe do Serviço de Alergia e Imunologia da UERJ - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
3. Coordenador do Laboratório de Histocompatibilidade e Criopreservação - HLA-UERJ - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
4. Professora Associada da UERJ; Responsável pelo Setor de Dermatopatologia - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
5. Médica do Serviço de Alergia e Imunologia e do Ambulatório de Alergia a Medicamentos do HUPE/UERJ - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
6. Médica do Ambulatório de Reações Adversas a Medicamentos (RAM) do HUPE/UERJ - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
7. Médica colaboradora do Ambulatório de Reações Adversas a Medicamentos (RAM) do HUPE/UERJ - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
8. Médica do Serviço de Alergia e Imunologia da UERJ - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Submetido em: 14/03/2017, aceito em: 22/05/2017.

Arq Asma Alerg Imunol. 2017;1(4):417-21.

<http://dx.doi.org/10.5935/2526-5393.20170061>

em curto e longo prazos. A abordagem farmacogenética e o teste de contato foram importantes para a confirmação da imputabilidade da carbamazepina na etiologia da DRESS.

Descritores: Antígenos HLA, hipersensibilidade a drogas, carbamazepina, DRESS.

approach and the skin test were important to confirm the imputability of carbamazepine in the etiology of DRESS.

Keywords: HLA antigens, drug hypersensitivity, carbamazepine, DRESS.

Introdução

A síndrome de hipersensibilidade a drogas com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) incide em 1/1.000 a 1/10.000 pacientes expostos a anticonvulsivantes, com mortalidade de 10%, e morbidade significativa em curto e longo prazos¹. Os anticonvulsivantes aromáticos são os mais implicados (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital e lamotrigina), com reações cruzadas entre eles em até 75% dos casos². A patogenia relaciona alterações adquiridas ou herdadas nas enzimas que metabolizam os anticonvulsivantes aromáticos, além da reativação sequencial de vírus da família herpes e predisposição genética determinada por variantes alélicas do HLA³.

O diagnóstico é clínico-laboratorial, baseado em critérios pré-estabelecidos, pois a histopatologia é inespecífica. O envolvimento multissistêmico requer alto índice de suspeição e diagnóstico diferencial com outras entidades clínicas. A suspensão imediata da droga e a corticoterapia são a base do tratamento³. A evolução pode ser marcada por reativações clínicas associadas a reativações virais e/ou novas sensibilizações⁴. O aparecimento de alterações autoimunes nos anos seguintes à reação requer acompanhamento clínico prolongado⁵. Apesar da padronização do teste de contato com medicamentos ainda estar em discussão, este tem sido considerado método seguro, de baixo custo e com boa sensibilidade para casos de DRESS por anticonvulsivantes, especialmente a carbamazepina, permitindo identificar o fármaco envolvido⁶.

Métodos

Relato de caso acompanhado no Ambulatório de Reações Adversas a Medicamentos (RAM) do Serviço de Alergia e Imunologia de Hospital Universitário, baseado nos dados do prontuário médico. O paciente assinou TCLE para realização de todos os procedimentos descritos no relato do caso. Foi realizado PCR-RSSO para tipagem HLA-A-BDR e SSP alelo

específico para identificação do alelo A*31:01. O teste de contato com carbamazepina foi preparado nas concentrações de 1,5 e 10% em petrolato, com leitura em 96 horas e a classificação do resultado segundo o IDCRG (*International Contact Dermatitis Research Group*)⁷.

Relato do caso

Homem com 69 anos, natural do Japão, aposentado, portador de epilepsia há 12 anos e em uso irregular de ácido valproico, iniciou carbamazepina para controle do quadro. Após 30 dias de uso, procurou pronto-atendimento com quadro de mal estar, febre > 38 °C, rash eritemato-maculopapuloso difuso, com edema centro-facial e linfonodos > 2 cm, móveis, em região cervical. A avaliação laboratorial revelou eosinofilia sanguínea de 16% (6.200/ μ L), ALT de 94 U/L e AST de 79 U/L. Foi internado para investigação e classificado como caso definido de DRESS (RegiSCAR 7) pelo escore de Kardaun (Tabela 1).

Foi suspensa a carbamazepina, realizada biópsia cutânea e iniciada prednisona 80 mg/dia. Os resultados de amostras coletadas para realização de sorologias para hepatites virais, FAN e hemoculturas foram negativos. As sorologias para detecção de herpes-vírus solicitadas revelaram infecção passada para CMV e EBV. A tipagem HLA-A-B-DRB1 por PCR RSSO evidenciou alelos HLA-A*31-24, HLA-B*44-51 e HLA-DRB1*04-04. O laudo histopatológico dos fragmentos de biópsia cutânea foi compatível com farmacodermia (Figura 1). Evoluiu com normalização das enzimas hepáticas e descamação cutânea difusa (Figura 2) e recebeu alta após 12 dias em regressão da dose da corticoterapia. Nove dias após a alta, foi reinternado com quadro de dor torácica e dispneia, e recebeu o diagnóstico de pericardite (ECG e ecocardiograma bidimensional com doppler). Permaneceu internado por 15 dias, com boa resposta após aumento das doses de prednisona.

Após a alta e durante o seguimento no ambulatório, apresentou lesões hipo e hiperocrômicas residuais. A repetição das sorologias identificou reativação assintomática do CMV na 10ª semana. A corticoterapia foi suspensa após redução lenta da dose durante 120 dias. Após 365 dias desde o início do quadro, foi realizado teste de contato com carbamazepina a 10% em petrolato, cujo resultado foi positivo (+/+++) após 96 horas. Oito meses após o início do quadro, evoluiu com anticorpos antitireoideanos (anti-TPO e anti-TBG) e hipotireoidismo. Treze meses após o início do quadro, apresentou FAN=1/640, padrão nucleolar. Assintomático e sem outras alterações laboratoriais, foi acompanhado ambulatorialmente e apresentou negatização do FAN após 6 meses.

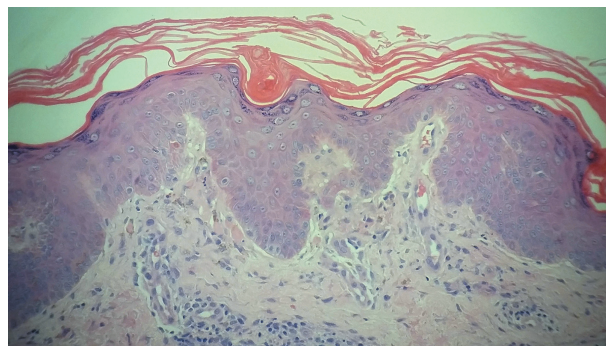


Figura 1

Biópsia cutânea: dermatite de interface com necrose de queratinócitos e infiltrado linfocitário perivascular, sugestivo de farmacodermia

Tabela 1

Escore de classificação da DRESS

Escore	-1	0	1	2
Febre $\geq 38,5$ °C	N/NC	S		
Linfonodomegalia		N/NC	S	
Eosinófilos ($\times 10^9/L$)		N/NC	0,7 a 1.499	>1.500
Eosinófilos (leucócitos $< 4,0 \times 10^9/L$)			10-19,9%	> 20%
Linfócitos atípicos		N/NC	S	
Envolvimento cutâneo				
Exensão do <i>rash</i> cutâneo (% SC)		N/NC	> 50%	
<i>Rash</i> cutâneo sugestivo de DRESS	N	N/NC	S	
Biópsia sugestiva de DRESS	N	N/NC		
Envolvimento de órgãos				
Hepático		N/NC	S	
Renal		N/NC	S	
Muscular/coração		N/NC	S	
Pâncreas		N/NC	S	
Outro órgão		N/NC	S	
Resolução ≥ 15 dias	N/NC	S		
Avaliação de outras causas				
Anticorpo anti-nuclear (FAN)				
Hemocultura				
Sorologia para HAV/HBV/HCV Clamídia/micoplasma				
Se todas negativas ou > 3 acima negativas			S	

DRESS: síndrome de hipersensibilidade a drogas com eosinofilia e sintomas sistêmicos.

S: sim; N: não; NC: não conhecido/não classificado; SC: superfície corporal.

Escore final < 2: caso excluído; 2-3: caso possível; 4-5: caso provável; > 5: caso definido.

Modificado de Kardaun e cols.⁹.



Figura 2
Exantema em fase de descamação

O paciente foi orientado a evitar todo o grupo dos anticonvulsivantes aromáticos, pela alta incidência de reações cruzadas entre seus membros. Foi sugerida a tipagem HLA de familiares próximos, se candidatos ao início do uso de anticonvulsivantes.

Discussão

A DRESS por carbamazepina é uma reação de hipersensibilidade imunológica não imediata, idiossincrásica, considerada imprevisível e não relacionada à ação farmacológica da droga⁸. O envolvimento da carbamazepina em reações cutâneas graves, o longo período de latência característico e as manifestações cutâneas com eosinofilia significativa e envolvimento de órgãos sugeriram o diagnóstico de DRESS. A aplicação do escore elaborado por Kardaun e cols.⁹ permitiu a classificação e definição do caso como DRESS. O laudo histopatológico de infiltrado linfocitário perivascular com dermatite de interface e necrose de queratinócitos, sugestivo de farmacodermia, e a identificação do alelo A*31:01 relacionado ao maior risco dessa reação com carbamazepina, ajudaram a confirmar o diagnóstico.

A base do tratamento da DRESS consiste na suspensão da droga suspeita e início da corticoterapia (prednisolona) na dose de 1 mg/kg/dia. A DRESS tem curso prolongado, com reativações clínicas, que podem estar relacionadas a reativações virais sequenciais de vírus da família herpes, induzidas pela diminuição da defesa antiviral sistêmica consequente ao sequestro de células dendríticas plasmocitoides na pele durante o exantema, além da liberação de partículas virais na circulação decorrentes da reativação do genoma latente dos herpes vírus (HHV6, HHV7, EBV, CMV) presentes nos linfócitos T durante a expansão clonal induzida pela reação à droga¹⁰. A resposta celular e humoral para o vírus e a desregulação imune subsequente perpetuam a reação, apesar da suspensão da droga. Outras causas possíveis são reação tipo *flare-up* após introdução de novas drogas, motivada pela intensa ativação de linfócitos T ou diminuição precoce da corticoterapia, com síndrome de reconstituição imune^{4,11}.

A reativação clínica apresentada pelo paciente, após a melhora inicial com o tratamento, sugere que a diminuição precoce da dose do corticosteroide possa ter sido a causa, entretanto, não se pode afastar a possibilidade de reativação do HHV6, HHV7 ou EBV, características na 3^a a 5^a semanas de evolução do quadro. As sorologias, mesmo quando negativas, não afastam a possibilidade de participação da reativação viral, que pode ocorrer nos órgãos de forma independente da detecção viral em amostras do sangue periférico. Da mesma forma, são possíveis reativações sorológicas assintomáticas, como a observada para o CMV na 10^a semana após o início do quadro do paciente¹⁰. A participação das reativações virais pode ser comprovada pela detecção do vírus (PCR) ou pela sorologia, com anticorpos específicos da classe IgM, ou aumento de 4 vezes de IgG em titulação pareada.

Durante a fase aguda da reação, ocorre intensa resposta de células T regulatórias para conter as lesões em órgãos alvo, com subsequente longo período de exaustão funcional destas células. Complicações autoimunes tardias, com produção de autoanticorpos e possibilidade de desenvolvimento de doenças autoimunes como diabetes, tireoidites, lúpus eritematoso sistêmico, entre outras, podem ocorrer após períodos variáveis de meses a anos após a resolução da fase aguda⁵.

A confirmação da droga suspeita em pacientes com reações cutâneas graves está limitada pela falta de padronização e indisponibilidade dos testes

in vitro, além do risco inerente aos testes *in vivo*¹². Os testes de contato são considerados seguros e têm sido uma ferramenta valiosa para confirmação da imputabilidade da droga em casos de DRESS por anticonvulsivantes. Segundo Barbaud e cols.⁶, os resultados dos testes de contato são variáveis de acordo com o tipo de reação cutânea investigada, sendo mais frequentemente positivos em SHD/DRESS, com positividade de 64%. Entre os anticonvulsivantes, a positividade é maior para carbamazepina, pelas suas características como lipofilia, reatividade intrínseca e metabolismo cutâneo pelas enzimas xenobióticas¹².

Avanços recentes na farmacogenética associam a variante alélica do HLA-A*31:01 ao risco de reações de hipersensibilidade à carbamazepina. A identificação deste alelo tem valor para rastreamento de pacientes susceptíveis ao desenvolvimento da DRESS por carbamazepina, bem como para reforço da relação causal com reações cutâneas adversas causadas pelo fármaco. A prevalência deste alelo superior a 3% em diversos grupos étnicos a torna variante alélica de risco mundial¹³. Em pacientes japoneses, a prevalência é de 9%, reforçando a importância do teste genético neste grupo¹⁴. Segundo dados publicados na Rede Brasileira de Imunogenética, o perfil genômico dos doadores cadastrados no REDOME, a frequência do grupo alélico A*31 entre os diferentes grupos classificados por cor e raça (preta, amarela, indígena, branca e parda), residentes no Rio de Janeiro, variou de 3,6 a 3,8%¹⁵. Entretanto, em população tipicamente miscigenada, variantes alélicas relacionadas a drogas e fenótipos já descritos podem estar relacionadas à proporção de herança ancestral individual, ou a combinações alélicas ainda desconhecidas.

Conclusão

A DRESS é uma grave reação a droga com intensa ativação imunológica, reativações virais, envolvimento multissistêmico e desregulação imune. A possibilidade de sequelas tardias requer acompanhamento ambulatorial por pelo menos 5 anos após a resolução da fase aguda. A confirmação da droga envolvida pelo teste de contato positivo e teste farmacogenético com variante alélica relacionada foi fundamental para a orientação de restrições medicamentosas futuras, e orientação farmacogenética do paciente e de familiares diretos.

Referências

1. Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: Part I. Clinical perspectives. *J Am Acad Dermatol*. 2013; 68(5): 693.e1-e14.
2. Błaszczyk B, Laso W, Czuczwar SJ. Antiepileptic drugs and adverse skin reactions: An update. *Pharmacol Rep*. 2015;67(3):426-34.
3. Criado PR, Avancini J, Santi CG, Medrado AT, Rodrigues CE, 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(9):577-82.
4. Tan SC, Chan GY. Relapsing drug-induced hypersensitivity syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2016;16(4):333-8.
5. Kano Y, Ishida T, Hirahara K, Shiohara T. Visceral Involvements and long-term sequelae in drug-induced hypersensitivity syndrome. *Med Clin North Am*. 2010;94(4):743-59.
6. Barbaud A, Collet E, Milpied B, Assier H, Staumont D, Avenel-Audran M, et al. A multicentre study to determine the value and safety of drug patch tests for the three main classes of severe cutaneous adverse drug reactions. *Br J Dermatol*. 2013;168(3):555-62.
7. Barbaud A, Gonçalves M, Bruynzeel D, Bircher A. Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Contact Dermatitis*. 2001;45(6):321-8.
8. Thong BY, Tan TC. Epidemiology and risk factors for drug allergy. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;71(5):684-700.
9. Kardaun SH, Sidoroff A, Valeyrie-Allanore L, Halevy S, Davidovici BB, Mockenhaupt M, 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*. 2007;156(3):609-11.
10. Kano Y, Hiraharas K, Sakuma K, Shiohara T. Several herpesviruses can reactivate in a severe drug-induced multiorgan reaction in the same sequential order as in graft-versus-host disease. *Br J Dermatol*. 2006;155(2):301-6.
11. Shiohara T, Kurata M, Mizukawa Y, Kano Y. Recognition of immune reconstitution syndrome necessary for better management of patients with severe drug eruptions and those under immunosuppressive therapy. *Allergol Int*. 2010;59(4):333-43.
12. Elzagallaai AA, Knowles SR, Rieder MJ, Bend JR, Shear NH, Koren G. Patch testing for the diagnosis of anticonvulsant hypersensitivity syndrome: a systematic review. *Drug Saf*. 2009;32(5):391-408.
13. Amstutz U, Shear NH, Rieder MJ, Hwang S, Fung V, Nakamura H, et al. Recommendations for HLA-B*15:02 and HLA-A*31:01 genetic testing to reduce the risk of carbamazepine-induced hypersensitivity reactions. *Epilepsia*. 2014;55(4):496-506.
14. McCormack M1, Alfirevic A, Bourgeois S, Farrell JJ, Kasperavicius D, Carrington M, et al. HLA-A*31: 01 and carbamazepine-induced hypersensitivity reactions in Europeans. *N Engl J*. 2011;364(12):1134-43.
15. Rede Brasil de imunogenética [homepage na internet]. Perfil genômico do REDOME/REREME. Frequência do grupo alélico HLA-A*31 em doadores cadastrados no REDOME no Rio de Janeiro [acesso em 24 jan 2017]. Disponível em: www.imunogenetica.org.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Correspondência:
Maria Inês Perelló Lopes Ferreira
alergia.ppc@gmail.com