



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

PATRÍCIA JORGE CHAVES FERREIRA DA COSTA

***Reação Adversa a Fármacos com Eosinofilia e Sintomas
Sistémicos - Síndrome de DRESS***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE DERMATOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:
MARIA MARGARIDA MARTINS GONÇALO

NOVEMBRO/2017

REAÇÃO ADVERSA A FÁRMACOS COM EOSINOFILIA E SINTOMAS SISTÉMICOS – SÍNDROME DE DRESS

RESUMO

A Síndrome de DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) constitui uma reação adversa rara a fármacos, potencialmente fatal, com manifestações cutâneas e envolvimento de órgãos internos, que pode afetar tanto adultos como crianças.

Clinicamente caracteriza-se por uma erupção cutânea morbiliforme generalizada, acompanhada por febre, linfadenopatias, alterações hematológicas e envolvimento multiorgânico (hepático, renal, pulmonar, cardíaco, neurológico, gastrointestinal e/ou endócrino).

O início dos sintomas ocorre tipicamente após 2 a 6 semanas da toma do medicamento e tem uma duração prolongada, quando comparada com outras reações adversas medicamentosas.

Historicamente era associada à fenitoína, contudo este panorama foi alterado, sendo atualmente a carbamazepina e o alopurinol os fármacos mais frequentemente responsáveis por esta síndrome. A sua patogenia está relacionada com a ativação linfocitária, defeitos enzimáticos associados ao metabolismo dos fármacos e reativação

de herpes vírus (herpesvirus-6 e -7, Epstein-Barr, citomegalovírus), no entanto, ainda não é totalmente conhecida.

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). Contudo, não existem critérios de diagnóstico válidos e aceites pela maioria da comunidade médica, sendo o mesmo baseado em alterações clínicas e laboratoriais. O tratamento passa por descontinuar o fármaco e instituir terapêuticas médicas adequadas.

PALAVRAS-CHAVE

Reação adversa a fármacos com eosinofilia e sintomas sistémicos, síndrome de DRESS, síndrome de hipersensibilidade induzida por fármacos, Reação Cutânea Adversa a Medicamentos (RCAM), Reação Adversa a Medicamentos (RAM), patogénese e Herpes Vírus Humano (HVH-6).

ABSTRACT

DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) is a life-threatening adverse reaction with cutaneous manifestations and internal organ involvement, that occurs in both adults and children.

It is clinically characterized by a morbiliform cutaneous eruption with fever, lymphadenopathy, hematologic abnormalities and multiorgan involvement (hepatic, renal, pulmonary, cardiac, neurologic, gastrointestinal and/or endocrine abnormalities).

The onset of symptoms typically occurs 2 to 6 weeks after drug administration and the duration of the syndrome is longer than other drug reactions.

Historically, it was associated with phenytoin, but this picture has changed. Nowadays it is most frequently due to carbamazepine and allopurinol. Its pathogenesis has been linked with drug specific lymphocyte activation, drug metabolism defects and reactivation of herpesviruses (herpesvirus-6 and -7, Epstein-Barr virus and cytomegalovirus). However, its pathomechanisms are still not fully understood.

This syndrome has a significant mortality rate (10%), most commonly from fulminant hepatitis. An early diagnosis and immediate suspension of drugs involved are therefore imperative. However, there are no established diagnostic criteria for DRESS syndrome, which is based on clinical and laboratory changes. Immediate withdrawal of the causative drug and initiation of adequate medical treatment is the mainstay in the management of DRESS syndrome.

KEYWORDS

Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS), Drug-induced Hypersensitivity Syndrome (DiHS), Cutaneous Adverse Drug Reactions (cADRs), adverse drug reaction, pathogenesis and Human Herpes Virus 6 (HHV-6).

INTRODUÇÃO

Atualmente, as reações adversas a medicamentos constituem uma preocupação para toda a comunidade médica assim como para a população em geral. As complicações relacionadas com fármacos constituem um dos eventos adversos mais comuns durante a hospitalização e a pele é um dos órgãos mais afetados. [1]

Estima-se que as Reações Cutâneas Adversas a Medicamentos (RCAM) afetem cerca de 2-3% dos doentes internados e levem à descontinuação da terapêutica. [2]

Apesar de a maioria das RCAM ter um curso clínico indolente, existem outras reações adversas a fármacos denominadas de RCAMs (Reação Cutânea Adversa a Medicamentos severa) que, apesar de menos frequentes, têm uma maior taxa de mortalidade. Destacam-se a síndrome de Stevens-Johnson (SJS)/Necrólise Epidérmica Tóxica (TEN) e a síndrome de DRESS (do inglês *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*), também denominada de DiHS (do inglês *Drug-induced Hypersensitivity Syndrome*). [1,2]

A síndrome de DRESS constitui uma reação adversa rara, potencialmente fatal, que apresenta, na maioria dos casos, manifestações cutâneas e também envolvimento de órgãos internos. A taxa de mortalidade é considerada próxima dos 10%. [3]

Apesar da verdadeira incidência da síndrome de DRESS ainda não ser bem conhecida, estima-se ser de 1 caso em 1000 ou 10 000 indivíduos expostos a determinados fármacos. Devido à sua apresentação clínica heterogênea e alterações laboratoriais diversas, pensa-se que a sua verdadeira incidência será superior à atualmente estabelecida. [3]

Existe uma ligeira predominância desta síndrome no sexo feminino (rácio sexo masculino/sexo feminino de 0.8), segundo o estudo RegiSCAR. [4] Trata-se de uma

doença que pode afetar tanto adultos como crianças, no entanto, a sua incidência é superior em idades mais avançadas. [5]

A existência de predisposição racial continua ainda por comprovar, contudo, alguns autores sugerem a existência de uma incidência maior em indivíduos de raça negra. Isto pode ser explicado pela existência de polimorfismos genéticos em genes que codificam enzimas do metabolismo de certos fármacos envolvidos no DRESS. [6]

Segundo uma perspetiva histórica, a síndrome de DRESS foi inicialmente descrita em 1930, num grupo de doentes tratados com anticonvulsivantes, mais especificamente com a fenitoína. Posteriormente, em 1950, foi descrito um caso de febre, hepatite e dermatite exfoliativa num doente a tomar fenitoína e foi denominado de hipersensibilidade à Dilantina. Anos mais tarde, esta reação cutânea foi denominada de pseudolinfoma, devido às semelhanças clínicas e histológicas com o linfoma. [6]

Ao longo dos anos foram vários os nomes usados para descrever esta síndrome. Foi apenas em 1996 que Bocquet et al. propuseram o termo DRESS de forma a diminuir a ambiguidade que até então existia [6] e a distinguir de outras RCAM não associadas a eosinofilia. [2]

Em 1998, ensaios clínicos realizados no Japão pelo grupo de Hashimoto e por Suzuki Y, Inagi R, Aono T, et al. detetaram a reativação do Herpes Vírus Humano tipo 6 (HHV-6 do inglês *Human Herpes Virus*) na maioria dos doentes que apresentavam as características clínicas desta síndrome e propuseram a denominação de *Drug-induced Hypersensitivity Syndrome* (DiHS). [2]

Apesar das investigações levadas a cabo nos últimos anos, ainda são muitos os mecanismos, subjacentes a esta síndrome, que estão por compreender na totalidade. Trata-se de uma síndrome que, nos dias de hoje, ainda levanta algumas controvérsias na comunidade científica.

Proponho-me assim, ao longo deste artigo de revisão, abordar, de forma renovada, os aspetos diversos desta síndrome, com um maior destaque para a sua patogénese e respetivas implicações no diagnóstico e no tratamento.

MATERIAIS E MÉTODOS

Para a realização deste trabalho de revisão foi efetuada uma pesquisa nas bases de dados PubMed e ScienceDirect de artigos científicos e de revisão, publicados entre o ano de 2012 e de 2017. Foram introduzidas as palavras-chave *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS)*, *Drug-induced Hypersensitivity Syndrome (DiHS)*, *Cutaneous Adverse Drug Reactions (cADRs)*, *adverse drug reaction*, *pathogenesis* e *Human Herpes Virus 6 (HHV-6)*.

Recorri também à análise de artigos publicados pelo serviço de Dermatologia dos CHUC sobre o tema DRESS, desde 2008 até 2016.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

A síndrome de DRESS caracteriza-se, clinicamente, por ter um longo período de latência, entre 2 a 6 semanas, após o primeiro contacto com o fármaco causador da doença. [7] Este período de latência prolongado é uma característica particular desta síndrome que pode conduzir a atrasos e erros no diagnóstico.

Frequentemente inicia-se por um período prodrómico durante o qual se desenvolvem sintomas como febre alta (38°C a 40°C), prurido, disfagia, dor e tumefação dos gânglios linfáticos, que podem preceder ou coincidir com o surgimento da erupção cutânea. [3]

O envolvimento cutâneo surge em cerca de 73-100% dos pacientes, ou seja, apesar da sua elevada prevalência, não se trata de um sintoma universal. [3] Tipicamente caracteriza-se por uma erupção cutânea morbiliforme, difusa, macular, pruriginosa, que eventualmente pode evoluir para eritrodermia. [6] (Fig. 1 e 2) Dada a sua apresentação polimórfica, as lesões cutâneas podem ser maculopapulares, urticariformes, exfoliativas, bolhosas, em alvo ou eczema-like. [3]

Em cerca de 90% dos casos, a erupção maculopapular inicia-se na face, na parte superior do tronco e nos membros superiores, com subsequente progressão para a parte inferior do corpo, podendo mesmo vir a afetar quase toda a superfície corporal. [5,6]

À medida que evolui, a erupção cutânea torna-se confluenta, com alterações purpúricas, principalmente quando atinge os membros inferiores. A fase de resolução caracteriza-se por descamação superficial de grande parte da superfície corporal. [1]

Em cerca de 76% dos doentes, associa-se a edema facial acentuado (Fig. 3), especialmente periorbital, que pode mimetizar angioedema e até mesmo desfigurar o doente. [7]

A dermatite exfoliativa é outra forma de apresentação da doença, associada a envolvimento das mucosas, como queilite, erosões labiais (Fig. 4), faringite, xerostomia e infiltração das glândulas salivares. [5]

Estas características clínicas podem-se manter ao longo de semanas a meses, mesmo após a descontinuação da terapêutica causadora. [6]

O envolvimento multiorgânico é outra característica distintiva desta síndrome. Os órgãos linfáticos, o sangue e o fígado são os sistemas mais frequentemente afetados, seguindo-se o acometimento renal, pulmonar e cardíaco. Existem ainda casos severos, atípicos, com envolvimento neurológico, gastrointestinal e endócrino. [6]

As alterações hematológicas descritas nesta síndrome são inúmeras, no entanto, a eosinofilia é o achado mais comum, afetando cerca de 66-95% dos pacientes, ainda que possa não ser um achado inaugural. Os eosinófilos podem também infiltrar os tecidos, o que se pensa estar relacionado com o seu grau de lesão. Adicionalmente, podem ser encontrados linfócitos atípicos no sangue e/ou nos tecidos. [3]

Outras alterações hematológicas incluem leucocitose e/ou leucopenia, trombocitopenia e hipogamaglobulinemia, nas fases iniciais da doença. A maioria destas alterações hematológicas regressa ao normal, sem ter causado grande aumento na morbidade do paciente. Contudo, é de notar que a pancitopenia pode predizer um mau prognóstico ou ser um indicio de uma síndrome hemofagocítica, que se caracteriza por febre, icterícia e hepatoesplenomegália com hemofagocitose. [1,6]

As adenopatias são bastante comuns, surgindo em cerca de 75% dos pacientes, podendo ter um envolvimento local ou generalizado. Os gânglios cervicais, axilares e inguinais são os mais afetados e são habitualmente dolorosos. [6]

Segundo um estudo retrospectivo do National Taiwan University Hospital, levado a cabo entre Dezembro 2000 e Março 2013, a lesão hepática é o tipo de manifestação

visceral mais comum da síndrome de DRESS, acometendo cerca de 75% dos pacientes. O envolvimento hepático pode ocorrer antes do aparecimento de lesões cutâneas e pode ser assintomático. É ainda importante referir que o aparecimento de linfócitos atípicos pode ser um indicador de lesão hepática. [8]

De acordo com o International Consensus Meeting Criteria, numa fase inicial da doença e dependendo dos valores da Alanina Aminotransferase (ALT) e da Fosfatase Alcalina (FA), podemos dividir o tipo de lesão hepática em três padrões: o tipo colestático, o hepatocelular e o misto. [8]

Foi também demonstrado que a lesão hepática mais frequente é do tipo colestático e que existem diferenças relacionadas com a idade. Enquanto o tipo hepatocelular se manifesta principalmente em indivíduos mais novos, o colestático tem predileção por indivíduos mais idosos. No entanto, é de salientar que o padrão hepatocelular é mais grave, mais prolongado e severo quando comparado com o padrão colestático, que segue um curso clínico mais indolente. [8,9]

O envolvimento renal também é prevalente em doentes com DRESS, ocorrendo em cerca de 37% dos pacientes. As alterações variam entre uma leve proteinúria até uma disfunção renal severa com necessidade de hemodiálise. [4] O alopurinol é o fármaco mais associado a lesão renal, por essa razão é necessário especial cuidado na sua prescrição, principalmente em doentes com doença renal e cardiovascular subjacente, dado o risco de as reações de hipersensibilidade aumentarem significativamente nesta população. [10]

O envolvimento pulmonar ocorre em cerca de 32% dos doentes. Apesar de relativamente raro, é comum observar-se pneumonia intersticial com eosinofilia em doentes cuja síndrome foi desencadeada pela miociclina. [4,5]

O coração também pode ser afetado nesta síndrome. Apesar do seu envolvimento ser mais raro, surge em cerca de 4-21% dos doentes e pode mesmo ter um desfecho fatal. Os sintomas variam entre dor torácica, dispneia, taquicardia e hipotensão. A fase aguda pode ser dividida em dois tipos diferentes: miocardite de hipersensibilidade e miocardite necrotizante eosinofílica aguda, que é uma forma mais severa e rapidamente fatal, com uma sobrevivência média de 3-4 dias. É por isso imperativo fazer uma deteção atempada, de modo a proceder ao tratamento correto. [7]

Uma forma ainda mais rara de manifestação da síndrome de DRESS é o envolvimento neurológico, que pode incluir sintomas de irritabilidade, depressão, distúrbios do sono, convulsões, alucinações e perdas de memória. Na origem destes sintomas pode estar uma meningite ou uma encefalite. [6,11]

O envolvimento de outros órgãos, tais como o trato gastrointestinal, o pâncreas ou o baço, é bastante raro, mas pode ocasionalmente ser encontrado.



Figura 1. Exantema maculopapuloso em doente com DRESS induzida por carbamazepina (imagem cedida pelo serviço de Dermatologia dos CHUC)



Figura 2. Eritrodermia em doente com DRESS por alopurinol (imagem cedida pelo serviço de Dermatologia dos CHUC)



Figura 3. Edema facial em doente com DRESS por alopurinol (imagem cedida pelo serviço de Dermatologia dos CHUC)



Figura 4. Erosões labiais em doente com DRESS por alopurinol (imagem cedida pelo serviço de Dermatologia dos CHUC)

FÁRMACOS RELACIONADOS COM DRESS

São inúmeros os fármacos que atualmente se sabem estar na base desta síndrome. Os fármacos mais frequentemente associados ao DRESS são, num estudo em 42 doentes realizado por Santiago et al., os antiepiléticos aromáticos (19 doentes), principalmente a carbamazepina (13), a fenitoína (2), e o fenobarbital (1), o alopurinol (19) e os antibióticos do grupo das sulfonamidas e a dapsona. [12]

É típico observar-se um início tardio dos sintomas, após 2 a 6 semanas do início da toma do fármaco e um curso clínico prolongado, com melhorias e recaídas, mesmo após a retirada do fármaco causal. [4,11]

O emergir de novos tratamentos para doenças preexistentes, tais como os agentes terapêuticos da hepatite C, novos tratamentos para certos tipos de cancro e até mesmo novos anticoagulantes serão um novo desafio clínico, por poderem também contribuir para o despoletar desta síndrome. [3]

Tabela 1. Fármacos mais frequentemente relacionados com a síndrome de DRESS.

Adaptada de [3]

Classe de fármacos	Fármaco
Anticonvulsivantes	Carbamazepina, lamotrigina, fenobarbital, fenitoína, oxcarbazepina e gabapentina
Antibióticos	Amoxicilina, ampicilina, azitromicina, levofloxacina, minociclina, piperacilina/tazobactam, vancomicina, etambutol, isoniazida, pirazinamida, rifampicina, estreptomicina, dapsona, trimetropim-sulfametoxazol, sulfassalazina
Antivirais	Abacavir, nevirapina, boceprevir, telaprevir
Antipiréticos/analgésicos	Acetaminofeno, diclofenac, celecoxib, iboprufero
Antineoplásicos	Dorafenib, vismodegib, vemurafenib
Outros	Alopurinol, imatinib, mexiletina, omeprazol, ranelato de estrôncio, ervas medicinais chinesas

MECANISMOS PATOGENICOS

Fármacos e genética

Apesar da patogênese da síndrome de DRESS ainda não ser totalmente conhecida, existem evidências que demonstram a importância dos fatores genéticos no desencadear desta síndrome.

Uma das hipóteses atualmente discutida pela comunidade científica foca-se nos defeitos no metabolismo de determinados fármacos e na consequente acumulação de metabolitos reativos em indivíduos portadores de mutações em genes que codificam enzimas do metabolismo. [3,6]

Os anticonvulsivantes aromáticos, tais como a carbamazepina, a fenitoína e o fenobarbital, são metabolizados pelas enzimas do citocromo P450 (CYP 450) em óxidos de areno, no fígado. Estes intermediários são tóxicos reativos que, normalmente, são convertidos em metabolitos não-tóxicos pelas enzimas epóxido hidroxilase e glutathione transferase. No entanto, a deficiência destas enzimas leva a acumulação de óxido de areno, que pode, por sua vez, desencadear uma resposta imune no organismo. [13]

Adicionalmente, a lamotrigina, quando iniciada em doses altas, e particularmente se associada ao ácido valpróico, que inibe a sua glucoronoconjugação hepática, aumenta o risco de síndrome de DRESS ou de outras RCAMs. É por isso recomendado que o tratamento com lamotrigina seja iniciado em doses baixas e gradualmente aumentado até à dose ideal. [13]

Estudos recentes de Genome Wide Association (GWA), levados a cabo em Taiwan, no Japão e na Malásia, demonstraram existir uma associação robusta entre a variante alélica CYP2C9*3 e a redução da atividade da CYP2C9 em cerca de 90%. [14]

A fenitoína tem uma janela terapêutica estreita, pois a sua clearance depende em grande parte da atividade da CYP2C9. Por essa razão, na variante alélica CYP2C9*3, a sua clearance encontra-se diminuída, o que leva ao aumento da sua concentração plasmática e consequentemente aumento do risco de reações adversas graves. [14] Mas o défice numa via metabólica não predispõe necessariamente a reações adversas graves se várias vias metabólicas estiverem envolvidas no metabolismo de um determinado fármaco, como por exemplo, na carbamazepina. [14]

Polimorfismos nos genes do sistema HLA (Human Leukocyte Antigens) podem explicar a predisposição genética de alguns indivíduos para desenvolverem síndrome de DRESS. O sistema HLA situa-se no braço curto do cromossoma 6 e codifica o Complexo Major de Histocompatibilidade (MHC), que se encontra à superfície das células do organismo, sendo o responsável pela apresentação antigénica. Torna-se assim de fácil dedução que os polimorfismos no sistema HLA influenciam a apresentação antigénica e a subsequente resposta dos linfócitos T. [14]

O primeiro estudo a comprovar a associação significativa entre o sistema HLA e a suscetibilidade individual a determinados fármacos foi levado a cabo por Mallal et al, em 2002. Este estudo demonstrou uma forte associação entre a expressão do HLA-B*5701 e a hipersensibilidade ao abacavir, na raça caucasiana. [15]

A suscetibilidade à carbamazepina foi associada à variante polimórfica HLA-A*31:01, particularmente em europeus do Norte da Europa e Japoneses. No entanto, é de notar que esta variante polimórfica também se encontra associada a outras RCAMs, tais como SJS e TEN. [13] De um modo semelhante, o alopurinol é conhecido por induzir uma reação adversa preferencialmente nos portadores do HLA-B*58:01. [16]

Encontra-se ainda por esclarecer na totalidade se as variantes alélicas associadas ao HLA determinam ou não que órgão é afetado nesta síndrome. Foram encontradas

associações entre a miopatia autoimune induzida por estatinas e o HLA-DRB1*11:01 e a agranulocitose induzida pela clozapina e o HLA-DQB1. [14]

É ainda importante referir que os alelos do HLA possuem um elevado valor preditivo negativo, mas um baixo valor preditivo positivo, o que significa que estes marcadores são necessários, mas não são suficientes para desencadear uma resposta imune. [15]

Tabela 2. Associação entre os alelos do sistema HLA e a síndrome de DRESS.

Fármaco	HLA associado
Carbamazepina	A*31:01 (europeus e japoneses), A*11 e B*51 (japoneses), B*13:01 (chineses Han)
Alopurinol	B*58:01 (chineses Han, europeus, tailandeses e coreanos)
Dapsona	B*13:01 (chineses Han)
Nevirapina	DRB1*01:01, DRB1*01:02 (africanos, asiáticos e europeus), Cw*4 (africanos, asiáticos e europeus) e B*35 (asiáticos)
Fenitoína	B*13:01 e B*51:01 (chineses Han)
Abacavir	B*57:01 (caucasianos)

A hipótese mais usada para explicar a interação entre o sistema imune e os fármacos é a **teoria do hapteno/pro-hapteno**. Segundo este modelo explicativo, o fármaco, ou o seu metabolito, liga-se de forma covalente a uma proteína endógena que, posteriormente, sofre uma série de processos intracelulares dos quais resultam uma série de peptídeos modificados quimicamente. Estes peptídeos modificados, quando apresentados por uma célula apresentadora de antígenos, são reconhecidos como “estranhos” pelos recetores das células T (TCR), o que leva à ativação e proliferação dos

linfócitos T e dão, assim, início a uma resposta imune que poderá também incluir uma resposta das células B, com formação de anticorpos. [17,18]

O fenómeno de haptização está bem estabelecido na hipersensibilidade a antibióticos beta-lactâmicos, tendo como exemplo a ligação de derivados da penicilina à albumina sérica. Um exemplo de pro-haptização é o sulfametoxazol que, após metabolização hepática, ganha a capacidade de se ligar a proteínas celulares e séricas. [17,18]

Existem ainda outros dois modelos explicativos denominados de “*p-i model*” (*pharmacological interaction*), e “*altered peptide repertoire model*”.

De acordo com o “*p-i model*”, o fármaco ou o metabolito estabelece uma ligação não-covalente com o MHC ou com o TCR (*T-cell Receptor*), sem intervenção de péptidos que ligam o fármaco, e ativa diretamente as células T. Segundo esta teoria explicativa, alguns fármacos são capazes de desencadear uma resposta imune por parte das células T, sem necessitarem de passar pelo processamento peptídico intracelular. [18]

Este modelo permite explicar a rapidez das reações observadas *in-vitro* e a ocorrência de reações logo após o primeiro contato com o fármaco, sem sensibilização prévia. [18]

No “*altered peptide repertoire model*” o fármaco causador ao ligar-se ao MHC, altera a estrutura do local de ligação e, por conseguinte, altera o repertório de peptídeos endógenos que se podem aí ligar. Desta forma, há uma alteração do self, causando assim respostas autoimunes. Postula-se que um exemplo deste modelo seja a associação entre o abacavir e o HLA B*5701. [18]

É importante referir que estes modelos não são mutuamente exclusivos, podendo-se tratar de mecanismos complementares que fazem parte da heterogeneidade da resposta imune. [14]

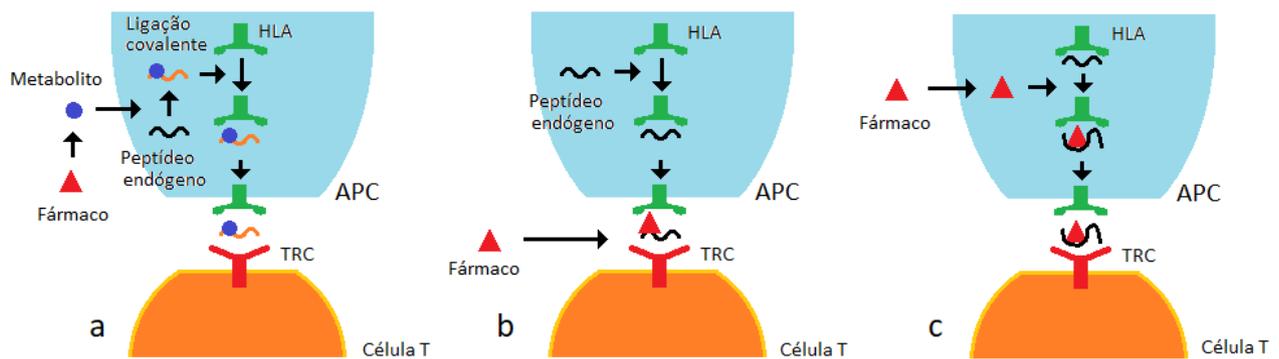


Figura 5. a) Modelo hapteno/pro-hapteno, b) “*p-i model*”, c) “*Altered peptide repertoire model*” Adaptado de [19]

Existem ainda outros modelos explicativos menos consensuais, como por exemplo o “*heterologous immune model*”, segundo o qual reações de hipersensibilidade a fármacos podem ser explicadas por fenômenos de reatividade cruzada de linfócitos T memória dirigidos a infecções virais frequentes, particularmente os herpes vírus humanos (HHV-6 e EBV). Este fenômeno é frequentemente observado na rejeição de órgãos e tecidos transplantados e é denominado de aloreatividade. [18,20]

Considerando que o histórico pessoal de infecções virais varia de pessoa para pessoa é de esperar que os linfócitos T memória tenham diferentes especificidades. Ou seja, isto pode explicar por que é que pessoas com o mesmo fundo genético, em termos de HLA, manifestam diferentes RCAMs, reforçando a ideia de que a presença de polimorfismos do HLA é necessária, mas não é suficiente para manifestar uma RCAMs.

A síndrome de DRESS é usualmente classificada como uma reação de hipersensibilidade do tipo IV, também designada de tardia, retardada ou celular. A resposta é mediada por linfócitos T e geralmente surge tardiamente, a não ser que estejam envolvidos mecanismos de p-i. [20,21]

A maioria dos autores defende tratar-se de uma reação de hipersensibilidade do tipo IVb, mediada por células Th2, produtoras de IL4/IL5/IL13, que vão induzir a

resposta eosinofílica. No entanto, alguns estudos recentes demonstram a coexistência de dois tipos de reações de hipersensibilidade: tipo IVb e tipo IVc. [20,21]

Foi reportado por Hansel et al. um caso de DRESS por ceftriaxone que revelou a presença, através do estudo imunohistoquímico de biópsias da pele, de perforina, granzima B e FasL (do inglês *fatty acid synthase ligand*), ou seja, de fatores citotóxicos da reação de hipersensibilidade do tipo IVc. Coloca-se assim a hipótese destes dois tipos de hipersensibilidade coexistirem no mesmo doente. No entanto, mais estudos são necessários para comprovar esta evidência. [21]

Reativação viral

Algumas características particulares da síndrome de DRESS, como por exemplo, o seu início tardio em relação à toma do fármaco causador e o seu curso clínico atípico, com exacerbações e remissões, mesmo após a retirada do fármaco culpado, levou à suspeita de que mecanismos de reativação viral estariam envolvidos na sua patogénese. [17]

Ao longo dos anos, diversos estudos efetuados permitiram sugerir a existência de uma relação íntima entre o desenvolvimento de DRESS e a reativação do HHV-6. [17] Esta relação foi demonstrada, pela primeira vez, numa doente do sexo feminino, natural de Laos, que desenvolveu uma síndrome de hipersensibilidade devido ao fenobarbital. [22]

Estudos subsequentes demonstraram, através de análises por PCR (*Polimerase Chain Reaction*), uma sequência de reativação de vários herpesvírus, que se inicia com o HHV-6, ou com o EBV, e se estende ao HHV-7 e, eventualmente, ao CMV. [17] A reativação do HHV-6 é evidenciada pelo aumento dos títulos de IgG anti-HHV-6 e pela presença de DNA viral no soro ou no plasma. [23]

O HHV-6 é um vírus de DNA que pertence à família *Betaherpesviridae*. Trata-se de um vírus latente, presente em cerca de 95% da população, que pode sofrer reativação em determinadas situações, nomeadamente quando o indivíduo portador se encontra imunodeprimido. Existem duas variantes genéticas: o HHV-6A e o HHV-6B, que partilham cerca de 90% de homologia entre si. A infeção primária é adquirida na infância, entre os 6 e os 15 meses de idade, através de gotículas de saliva e normalmente é assintomática. No entanto, é responsável por cerca de 20% dos episódios febris da infância e pode também causar exantema súbito nas crianças. O papel do HHV-6 é cada vez mais evidente na doença do enxerto vs. hospedeiro, na síndrome da fadiga crónica, na esclerose múltipla e na doença de Hodgkin. O vírus latente reside maioritariamente nas células T e nos monócitos e pode ser reativado durante episódios de imunodepressão. [22,23]

Estudos recentes vieram demonstrar que o genoma do HHV-6 tem capacidade de se integrar nos cromossomas de todas as células do organismo e, conseqüentemente, ser transmitido de forma vertical. Estima-se que este fenómeno ocorra em cerca de 2% da população da Europa e dos Estados Unidos, com percentagens inferiores no Japão. Estes indivíduos apresentam um elevado número de cópias do vírus no sangue, confirmados através de PCR. Aproximadamente 1% dos recém-nascidos são diagnosticados com HHV-6 congénito, dos quais cerca de 86% o herdaram de forma mendeliana e os restantes 14% por via transplacentária. [22,23]

Através da análise do diagrama da figura 6, verifica-se que, após a interrupção do fármaco causador e de se iniciar o tratamento com prednisolona, os sintomas começam a melhorar gradualmente. No entanto, há uma recaída após cerca de 2 ou 3 semanas do início da reação, acompanhada de febre e manifestações cutâneas. Esta recaída coincide

com a detecção da reativação viral, através da detecção de anticorpos anti-HHV, em circulação, e de DNA viral. [23]

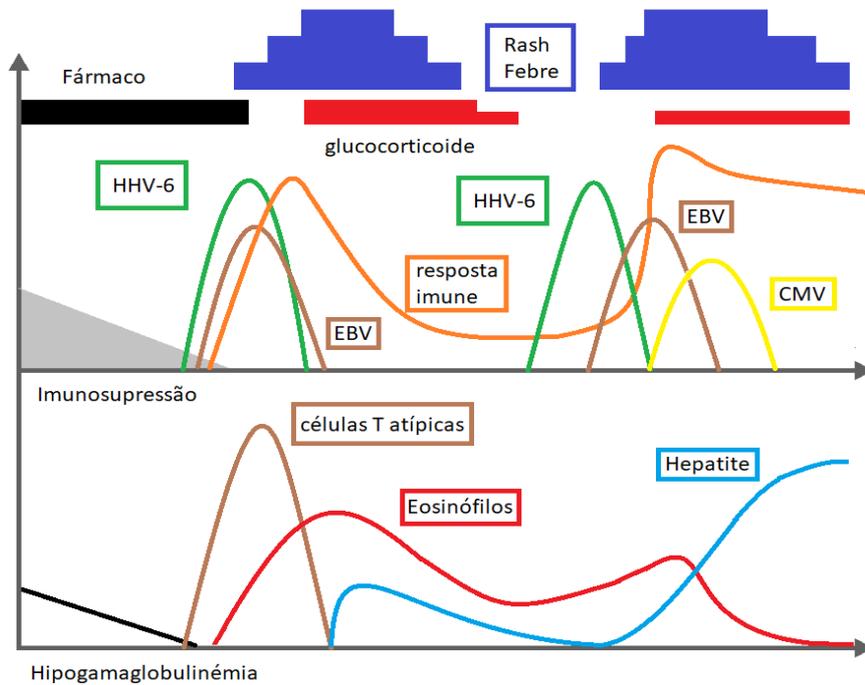


Figura 6. Diagrama da sequência de eventos que ocorrem, ao longo do tempo, na síndrome de DRESS. Adaptado de [22]

É ainda de salientar que a reativação de infecções virais latentes tem sido associada ao desenvolvimento de sintomas mais severos, com maior envolvimento de órgãos internos e com um curso clínico mais prolongado. [23,24]

Como a reativação do HHV-6 é uma característica distintiva da síndrome de DRESS em relação a outras reações adversas a fármacos, os especialistas japoneses incluíram este achado nos seus critérios de diagnóstico. [17,22]

A patogênese da síndrome de DRESS é complexa, envolve vários mecanismos de reativação viral, sensibilização a fármacos e desregulação da resposta imune do hospedeiro. [24] A imunossupressão é frequentemente observada em doentes com DRESS. No início da síndrome observa-se a presença de hipogamaglobulinemia

(diminuição no soro de IgG, IgA, IgM e das contagens de linfócitos B) que, provavelmente, contribui para a reativação viral. [5,6] Como nas restantes reações de hipersensibilidade a fármacos não se observa diminuição das contagens de IgG, nem de linfócitos B circulantes, alguns autores defendem que este dado poderia ser usado como biomarcador do início da síndrome de DRESS. [23]

A inflamação cutânea também pode contribuir para a imunossupressão. As células dendríticas plasmocitóides (pDC) são um subtipo de células dendríticas especializadas na proteção contra vírus e responsáveis pela ativação das respostas imunes quer inata, quer adquirida. Em resposta à infecção viral, as pDCs produzem grandes quantidades de interferão tipo I, que por sua vez ativa as células natural killer (NK), aumenta a função das células T, promove a diferenciação das células B e induz a produção de citocinas. [24] No entanto, na síndrome de DRESS verifica-se uma diminuição do número de pDCs no sangue periférico dos doentes e um aumento destas células na pele afetada. Assim, a produção de IFN-alfa estará comprometida, o que irá comprometer, por sua vez, a maturação dos linfócitos B e a consequente produção de IgG contra o vírus. Em conclusão, a resposta do organismo contra o vírus encontra-se diminuída nestes doentes. [6,17,24]

As células T reguladoras (Treg) também foram recentemente implicadas na patogénese da síndrome de DRESS. Nas fases iniciais da síndrome, estas células encontram-se aumentadas na circulação e na pele, o que permite a reativação viral, mas é de grande importância para reduzir a ativação e a proliferação das células T efetoras (Teff) específicas para o fármaco e colaborar no fim da resposta. Pode ainda justificar a não reatividade dos linfócitos *in vitro* nesta fase. Pelo contrário, após a fase de resolução da doença há uma perda gradual de função das Treg, evidenciada pela proliferação, *in vitro*, das Teff específicas para o fármaco, o que se confirma através do teste de transformação

linfocitária (LTT) positivo. A disfunção das Treg pode ter como consequência sequelas autoimunes após a resolução da doença. [2,24]

Inúmeras características clínicas desta síndrome, como sejam, o seu início tardio, as exacerbações e remissões, apesar da retirada do fármaco causal, e o envolvimento multiorgânico, não podem apenas ser explicadas por uma expansão oligoclonal de células Teff específicas para o fármaco, como é sugerido pelo teste de transformação linfocitária positivo. Diversos autores defendem, por analogia com a doença do enxerto vs. hospedeiro, que os sintomas observados ao longo do curso da síndrome de DRESS são mediados por fenómenos de reatividade cruzada entre os vírus e os fármacos. [25,26] Segundo esta teoria, os antígenos de determinados fármacos podem induzir uma ativação accidental de células T específicas para vírus, que apresentam uma reatividade cruzada para os antígenos desses fármacos. [25] A cascata de reativação viral que se observa na síndrome de DRESS é semelhante à que ocorre na doença do enxerto vs. hospedeiro. Este fenómeno de reativação viral justifica as manifestações clínicas em diferentes órgãos, com exacerbações e remissões, apesar da retirada do fármaco causal. [13,17]

A reativação viral também pode ser explicada por uma ativação das células T específicas para determinados fármacos, da qual resulta a reativação do genoma viral, latente nessas células. Esta hipótese justifica a sequência de reativação viral observada nesta síndrome. [13,17]

Assumindo que os vírus têm um papel no início da síndrome de DRESS, torna-se pertinente questionar a razão pela qual o genoma viral só é detetável cerca de 2 a 3 semanas após o seu início. Uma hipótese sugere que os fármacos causadores de DRESS têm propriedades imunossupressoras. Assim, quando há uma descontinuação do fármaco, há uma rápida restauração da imunidade humoral e celular contra o vírus. Este fenómeno vai, por um lado, diminuir a carga viral no sangue e, por outro, causar lesão tecidual,

levando a um agravamento clínico e laboratorial. Ou seja, segundo esta teoria, no início da síndrome já há vírus ativos, mas a rápida recuperação da resposta imune pode mascarar essa evidência, ainda que possa ser a causa de alguma agressão tecidual. [2,26,27]

Antes da reativação do HHV-6, diversas citocinas, particularmente pro-inflamatórias, como o TNF-alfa e a IL-6, encontram-se aumentadas. No entanto, durante a replicação viral, a IL-6 torna-se indetetável e aumenta após a infecção viral. Os macrófagos são os responsáveis pela produção de TNF-alfa, que por sua vez é um dos efetores responsáveis pela lesão tecidual observada nesta síndrome. [6,17,23] Observam-se também níveis elevados de IL-5 e de eotaxina, que são responsáveis pela eosinofilia característica da síndrome de DRESS. [6]

Alguns autores propõem a utilização de valores serológicos do TNF-alfa, da proteína C reativa (PCR) e de lactato desidrogenase (LDH) como biomarcadores da reativação do HHV-6. Níveis elevados de TNF-alfa, antes do início do tratamento, revelou ser um excelente biomarcador precoce da reativação do HHV-6 nos doentes com DRESS. É também de salientar que os níveis serológicos do TNF-alfa, da PCR e da LDH diminuíram significativamente em resposta ao tratamento, o que significa que estes marcadores também refletem a resposta à terapêutica. No entanto, ainda não existem biomarcadores universalmente aceites pela comunidade científica, pelo que mais estudos nesta área serão necessários. [28]

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de síndrome de DRESS constitui atualmente um desafio clínico pela grande diversidade de sinais e sintomas que os doentes podem manifestar. Requer assim o olhar atento do médico, que, deve excluir outras patologias passíveis de mimetizarem esta síndrome, tanto pela clínica, como pela histopatologia, como por exemplo processos infecciosos, como mononucleose infecciosa, outras RCAMs como o exantema maculopapular ou as fases iniciais do SJS/TEN, alguns linfomas cutâneos, processos autoimunes e doenças do tecido conjuntivo, como lúpus eritematoso sistêmico. [1,5,6]

Critérios de diagnóstico

A grande variabilidade clínica da síndrome de DRESS dificulta a tarefa de estabelecer critérios de diagnóstico válidos e universalmente aceites pela comunidade científica.

Bocquet et al. estabeleceram os primeiros critérios de diagnóstico baseados em achados clínicos e laboratoriais. Segundo estes autores, para se fazer o diagnóstico de DRESS têm que estar presentes 3 ou mais das seguintes características: erupção cutânea a fármaco, alterações hematológicas (eosinofilia $> 1,5 \times 10^9/L$ ou presença de linfócitos atípicos) e envolvimento sistêmico (adenopatias ≥ 2 cm de diâmetro ou hepatite com valores de transaminases 2 vezes superiores ao normal ou nefrite intersticial ou pneumonite intersticial ou cardite). [5,12]

Foi a partir dos critérios de Bocquet et al. que um grupo de trabalho internacional, denominado RegiSCAR, desenvolveu uma série de critérios de inclusão para casos suspeitos de DRESS e um sistema de pontuação a ser posteriormente aplicado nos casos

selecionados. Doentes hospitalizados com suspeita de uma reação causada por um fármaco devem ter pelo menos 3 dos seguintes achados: erupção cutânea aguda, febre >38°C, linfadenopatias, envolvimento de órgãos internos e alterações hematológicas (linfocitose, linfopenia, eosinofilia ou trombocitopenia). [1] Posteriormente é aplicado um sistema de pontuação, descrito na tabela 4, que estabelece o diagnóstico de DRESS com base na pontuação final, da seguinte forma: <2 pontos: ausência de DRESS; 2-3 pontos: DRESS possível; 4-5 pontos: DRESS provável; >5 pontos: caso definitivo de DRESS. [3]

Mais recentemente, o Comitê Japonês de estudo das RCAMs (J-SCAR) estabeleceu um conjunto de critérios de diagnóstico, que salienta a importância da reativação do HHV-6. Estes critérios são compostos por 7 itens, semelhantes aos estabelecidos pelo RegiSCAR, mas com a diferença da reativação do HHV-6. Quando se verifica a presença de todos os itens trata-se de um caso típico de DIHS, se apenas forem observados os 5 primeiros, trata-se, então, de um caso atípico. Os itens referidos são os seguintes: exantema maculopapular com início 3 semanas após a administração do fármaco suspeito, permanência dos sintomas após descontinuação do fármaco causal, febre >38°C, anormalidades hepáticas (ALT >100U/L) ou envolvimento de outro órgão interno, alterações leucocitárias (leucocitose >11x10⁹/L, linfócitos atípicos >5%, eosinofilia >1,5x10⁹/L), adenopatias e reativação do HHV-6. [5,25] A detecção de IgG anti-HHV-6 ou pesquisa do DNA viral ainda não são práticas hospitalares rotineiras, pelo que a adoção destes critérios de diagnóstico de forma universal pode estar comprometida.

[17]

Tabela 4. Sistema de pontuação, proposto pelo grupo RegiSCAR, para diagnóstico de DRESS. Adaptado de [29]

Pontuação	-1	0	1	2	Mín	Máx
Febre >38,5°C	N/NS	S			-1	0
Gânglios linfáticos aumentados		N/NS	S		0	1
Eosinofilia		N/NS			0	2
Eosinófilos			700-1499/ μ L	$\geq 1500/\mu$ L		
Eosinófilos se leucócitos < 4000			10-19,9%	$\geq 20\%$		
Linfócitos Atípicos		N/NS	S		0	1
Envolvimento cutâneo					-2	2
Extensão do rash (>50% ASC)		N/NS	S			
Rash sugestivo de DRESS	N	NS	S			
Biópsia sugestiva de DRESS	N	S/NS				
Envolvimento de órgãos					0	2
Fígado		N/NS	S			
Rins		N/NS	S			
Pulmões		N/NS	S			
Músculo/coração		N/NS	S			
Pâncreas		N/NS	S			
Outros		N/NS	S			
Resolução > 15 dias	N/NS	S			-1	0
Avaliação de outras causas potenciais					0	1
ANA						
Hemocultura						
Serologia HVA/HVB/HVC						
Mycoplasma pneumoniae						
Outras serologias/PCR						
Se nenhuma positiva e ≥ 3 negativas			S			
Pontuação total					-4	9

Legenda: N: não, NS: não sabe/desconhecido, S: sim

Exames complementares de diagnóstico

Na suspeita de síndrome de DRESS e com o objetivo de estabelecer o grau de envolvimento sistémico e a sua etiopatogenia devem ser realizados, na admissão, os seguintes exames: hemograma com leucograma e plaquetas, linfócitos ativados, alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), fosfatase alcalina (FA), gama-GT (GGT), lactato desidrogenase (LDH), creatinina/azoto ureico, sumária de urina tipo II, proteinograma eletroforético e doseamento de imunoglobulinas, serologias virais (EBV, CMV e HHV-6) e ADN do HHV-6, doseamento hormonas tiroideias e outros exames conforme os sintomas (por exemplo, radiografia do tórax se houver sintomas respiratórios). Para acompanhar a evolução do doente devem ser regularmente realizados os seguintes exames: hemograma com leucograma e plaquetas, linfócitos ativados, ALT, AST, FA, GGT, LDH, creatinina/azoto ureico e sumária de urina tipo II. Alguns autores propõem a sua realização duas vezes por semana. [12,17]

Com o objetivo de prevenir futuros episódios, é necessário descobrir qual o fármaco culpado pelas manifestações clínicas de hipersensibilidade a fármacos que o doente manifesta. [26] Ao contrário do que se verifica em outras erupções cutâneas causadas por fármacos, na síndrome de DRESS não é eticamente aceitável a readministração do fármaco suspeito, pelo risco de complicações, que podem, até, levar à morte do doente. [26,30]

Para determinar qual o fármaco causador desta síndrome estão disponíveis dois testes: o *patch test* e o **teste de transformação linfocitária (TTL)**. No entanto, não são métodos que se encontrem estandardizados e apresentam ainda inúmeras limitações ao seu uso corrente. [26]

No *patch test*, o fármaco suspeito é diluído e aplicado sobre a pele do doente em câmaras para realização de testes. Quando positivo verifica-se, após 48 a 96 horas, o

aparecimento de uma reação eritemato-papulosa ou vesiculosa local. Este teste só deve ser realizado após 6 semanas a 6 meses do desaparecimento dos sintomas e pelo menos 1 mês após a descontinuação dos corticosteroides sistêmicos. [30,31] A sua positividade baseia-se na resposta inflamatória local pela ativação de células T específicas para o fármaco e pelo recrutamento de células inflamatórias. [31]

Santiago et al. levaram a cabo um estudo em que demonstraram que 32,1% dos doentes com DRESS obtiveram um *patch test* positivo. É também possível inferir que os resultados deste teste variam altamente com o fármaco a ser testado, tendo sido relatada reatividade em 51,5% dos doentes que tomaram antiepiléticos, em contraste com 0% de reatividade no grupo do alopurinol e seu metabolito. De entre os antiepiléticos, a carbamazepina foi responsável por 72,2% de resultados positivos. [30] Assim, um resultado positivo é um indicador de confiança de que existe uma reação de hipersensibilidade cutânea, mas um teste negativo não exclui a sua existência.

Para concluir, o *patch test* é um procedimento de confiança e seguro, não tendo sido reportadas reações adversas graves. [30] A sua utilização tem interesse particular nos doentes com DRESS induzido por antiepiléticos; pelo contrário nos doentes em que foi induzido pelo alopurinol, o uso deste teste apresenta pouco ou nenhum interesse. [25,28,30] É ainda de ressaltar que este teste permite uma melhor compreensão dos mecanismos patogénicos envolvidos no DRESS e pode ser útil na colheita de células T específicas para o fármaco. [30]



Figura 7. *Patch test* positivo para o abacavir (imagem cedida pelo serviço de Dermatologia dos CHUC)

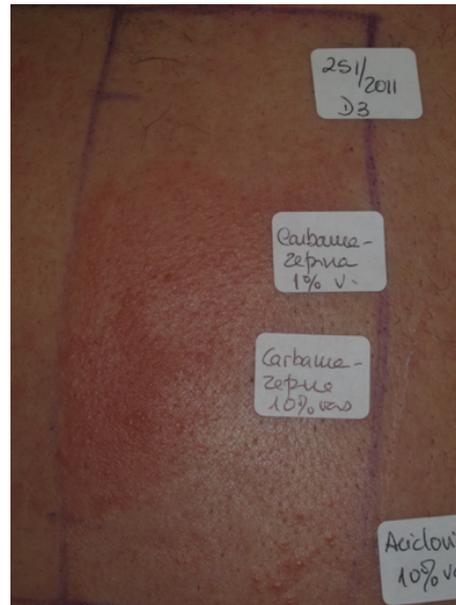


Figura 8. *Patch test* positivo para carbamazepina (imagem cedida pelo serviço de Dermatologia dos CHUC)

O teste de transformação linfocitária (TTL) é um teste, realizado *in vitro*, que se baseia na ativação e/ou proliferação dos linfócitos do doente na presença do fármaco suspeito, permitindo assim determinar o agente causal e apoiar o diagnóstico clínico. [25]

Como já mencionado neste artigo de revisão, os resultados do TTL são positivos na fase de recuperação da doença, mas não na fase aguda, contrariamente ao que se verifica na SJS/TEN e noutras reações de hipersensibilidade a fármacos. Recomenda-se assim a sua realização 5 a 8 semanas após o início da síndrome de DRESS, para evitar falsos negativos no período em que esta síndrome cursa com imunossupressão. [25]

O TTL tem um valor diagnóstico superior ao *patch test* na identificação do fármaco causador, com valores de sensibilidade que rondam os 60-70% e especificidade aproximadamente de 85%. [31] Contudo, devido aos baixos valores de sensibilidade e

sua à difícil estandardização, um resultado negativo, não pode excluir um fármaco como causa de DRESS.

Ainda não se trata de um teste de uso corrente, devido ao seu elevado custo e necessidade de técnicos experientes tanto na sua realização, como na sua interpretação. [31]

A imprevisibilidade desta síndrome, aliada à sua alta taxa de mortalidade, destacam a importância de encontrar métodos de prevenção e de diagnóstico precoce. A elevada sensibilidade e especificidade de alguns marcadores genéticos torna possível desenvolver técnicas que, no futuro, permitam identificar os indivíduos em risco de vir a desenvolver uma RCAMs, e assim, preveni-los de tomar determinados fármacos. A genotipagem do HLA pode ser um método utilizado para esse fim; no entanto, existem limitações à sua realização, pois ao efetuar-se o rastreio do haplotipo numa população, prevenir-se-ia alguns indivíduos de virem a desenvolver uma RCAMs, mas negar-se-ia a toma de determinados fármacos a indivíduos que poderiam fazer a sua toma em segurança. É necessário ponderar o risco/benefício destas estratégias, o que requer a realização de mais estudos nesta área. [32]

Histopatologia

As características histopatológicas da síndrome de DRESS são geralmente inespecíficas. Não apresenta características únicas que permitam diferenciá-la, com segurança, de outras patologias inflamatórias ou de reações de hipersensibilidade cutâneas. Apesar da sua histopatologia ser variável, sem aspetos diagnósticos específicos, pensa-se que existe uma relação entre a intensidade do infiltrado linfocitário, a citólise hepática e o grau de eosinofilia. [33]

Um dos achados mais comuns na biópsia é a dermatite de interface, observada em mais de 3/4 dos doentes de estudos prévios. [34] Outros aspetos histopatológicos comuns são a presença de espongiose, a vacuolização dos queratinócitos da camada basal, a lesão vascular e a infiltração perivascular de linfócitos, eosinófilos, neutrófilos e linfócitos atípicos. [33,34] O grau de queratinócitos apoptóticos foi associado a um maior envolvimento de órgãos internos, nomeadamente do fígado e do rim. [34]

Apesar destes achados não serem específicos da patologia em si, podem fornecer pistas para o seu diagnóstico ou indicarem o grau de severidade da doença. Por exemplo, doentes com três padrões histopatológicos (espongiose, dermatite de interface e lesão vascular) na mesma amostra cutânea, têm uma probabilidade significativamente maior de terem síndrome de DRESS. Esta situação também se associa a alterações hematológicas mais graves e maiores taxas de reativação do HHV-6. [34]

Apesar dos avanços no campo da histopatologia, ainda não foram encontrados marcadores histopatológicos suficientemente específicos para confirmarem o diagnóstico de DRESS. [33]

TRATAMENTO

Após o reconhecimento da síndrome de DRESS, idealmente o mais precoce possível, a medida mais importante é a suspensão do ou dos fármacos suspeitos. Pode ser necessário iniciar uma terapia de suporte para estabilizar o doente, como por exemplo, antipiréticos e corticosteroides tópicos para alívio dos sintomas cutâneos. [31] Deve ser evitado o tratamento empírico com antibióticos e anti-inflamatórios durante a fase aguda, que pode agravar o exantema e o restante quadro clínico de forma inespecífica e confundir o médico, não lhe permitindo saber se o agravamento clínico foi devido à introdução do novo fármaco ou à retirada do fármaco causal. A reação cruzada entre fármacos pode também justificar o agravamento clínico. [1,5]

A corticoterapia sistêmica é atualmente aceita, pela maioria da comunidade médica, como tratamento *gold-standard* para a síndrome de DRESS. A resolução clínica da febre e dos sintomas cutâneos dá-se poucos dias após o início da sua toma. [2] Inicia-se com uma dose mínima de 1 mg/kg/dia de prednisolona, que deve ser reduzida gradualmente ao longo de 3 a 6 meses, após a estabilização clínica e laboratorial. Esta redução gradual diminui o risco de recidiva, de desenvolvimento de sequelas autoimunes e de síndrome inflamatória de reconstituição imune. As manifestações desta síndrome dependem dos locais onde os agentes infecciosos oportunistas se alojaram durante o estado imunodeprimido. Assim, quando se faz uma retirada abrupta de um fármaco com propriedades imunossupressoras, a rápida recuperação da resposta imune pode causar lesão tecidual nos locais de infecção subclínica, com agravamento dos sintomas. [2,31]

O recurso, apenas, a terapia de suporte constitui uma alternativa ao tratamento com corticosteroides. Uhara et al. levaram a cabo um estudo com 12 doentes, dos quais 7

foram tratados apenas com hidratação e 5 com hidratação e corticoides tópicos. Todos os doentes recuperaram bem, sem complicações, no prazo de 7-37 dias. [35]

Ushigome et al. desenvolveram um estudo que incluiu 34 doentes, dos quais 14 foram tratados com corticosteroides sistêmicos por via oral e 20 foram tratados sem recurso a corticosteroides. O desenvolvimento de sequelas autoimunes, como lúpus eritematoso sistêmico e tiroidite autoimune, com títulos mais elevados de autoanticorpos no soro desses doentes, foi superior no grupo que não recebeu corticosteroides sistêmicos. Por outro lado, o grupo tratado com corticosteroides sistêmicos apresentou um maior número de complicações infecciosas. [36]

Um outro estudo levado a cabo por Funck-Bretano et al. incluiu 38 doentes com síndrome de DRESS provável/definitiva posteriormente divididos em dois grupos, baseado em marcadores iniciais de severidade: cerca de 2/3 desses doentes receberam tratamento com corticosteroides tópicos e cerca de 1/3 recebeu tratamento com corticosteroides sistêmicos. Os doentes que receberam corticosteroides sistêmicos apresentavam envolvimento de pelo menos 1 órgão interno, com critérios de gravidade. Apesar de ser importante ter em conta a maior gravidade destes doentes, estes permaneceram mais tempo no hospital, a duração da doença e o número de complicações infecciosas foram maiores, assim como a incidência de reativação viral, comparativamente ao grupo tratado com corticosteroides tópicos. Este grupo de trabalho concluiu que a estratégia terapêutica deve ser discutida e adaptada de acordo com o grau de severidade da doença, sendo que formas mais indolentes, não necessitam de um tratamento tão agressivo com recurso a corticoterapia sistêmica. [37] Apesar da falta de consenso neste tópico, a Sociedade Francesa de Dermatologia recomenda o seguinte protocolo: na ausência de sinais de gravidade, tratar com corticosteroides tópicos, emolientes ou anti-histamínicos; na presença de sinais de gravidade (transaminases > 5 vezes o valor normal,

pneumonia e envolvimento de outros órgãos como coração e rins), tratar com corticosteroides sistêmicos e na presença de sinais que ameaçam a vida do doente (hemofagocitose com falência da medula óssea, encefalite, hepatite severa, falência renal ou respiratória) administrar corticosteroides sistêmicos associados a imunoglobulina intravenosa (IGIV) na dose de 2g/kg por 5 dias. [5]

A imunoglobulina intravenosa (IGIV) é outra opção de tratamento na síndrome de DRESS, no entanto, esta não deve ser utilizada em monoterapia, como foi evidenciado no estudo realizado por Joly et al. Este incluiu 6 doentes com síndrome de DRESS, 5 dos quais manifestaram reações adversas graves e 4 doentes necessitaram de tratamento com corticosteroides sistêmicos, 2 dos quais se deveu aos efeitos adversos da IGIV e 2 pelos sintomas incontroláveis da doença. [38]

O recurso a alternativas como a plasmaferese e agentes imunossupressores como a ciclosporina, a ciclofosfamida, o micofenolato de mofetil e o rituximab foi proposto por diversos autores e demonstrou alguns resultados positivos. Por exemplo, um caso de DRESS induzido por vancomicina, com hepatite e nefrite intersticial, resistente à corticoterapia sistêmica, entrou em remissão após a administração de ciclosporina durante 5 dias. Contudo, devido ao reduzido número de doentes que foi tratado com recurso a estes agentes, são necessários mais estudos que comprovem a sua verdadeira utilidade no tratamento desta síndrome. [3,31]

Tendo em conta o papel da reativação do HHV-6 na patogénese de DRESS, é possível que o recurso a terapias antivirais como o valganciclovir tenha benefícios, minimizando as complicações. Alguns autores propuseram o seu uso em associação com corticosteroides sistêmicos e N-acetilcisteína, que auxilia na detoxificação hepática, reduzindo os metabolitos reativos. Contudo, a sua validade ainda é questionável, pelo que

são necessários ensaios clínicos controlados para comprovarem a sua verdadeira eficácia e segurança clínica. [3,31]

PROGNÓSTICO E SEGUIMENTO

A síndrome de DRESS é uma patologia que coloca a vida do doente em risco. A sua taxa de mortalidade é elevada, estimando-se próximo dos 10%. [6] As insuficiências hepática e cardíaca são as principais complicações que levam à morte destes doentes. Esta síndrome pode também apresentar múltiplas morbilidades, quer derivadas da doença em si, quer do tratamento a que se submeteu o doente. [37] As infeções são as principais complicações devido ao tratamento e podem levar, eventualmente, a choque séptico e morte. Esta situação tem-se verificado, com mais frequência, nos doentes que receberam tratamento com corticosteroides sistémicos, em comparação com aqueles que receberam apenas tratamento de suporte. [36]

O prognóstico, regra geral, é mais reservado nas pessoas mais idosas, ao contrário das crianças, que têm normalmente uma recuperação mais rápida e sem sequelas. [31]

Num estudo levado a cabo pelo *Asian Research Committee on Severe Cutaneous Adverse Reactions* (ASCAR), 145 doentes que tinham sofrido de DRESS foram analisados e questionados acerca do desenvolvimento de novas patologias e/ou o agravamento de comorbilidades prévias. A patologia autoimune tiroideia foi a sequela a longo prazo mais frequentemente encontrada, tendo-se manifestado em 7 dos 145 doentes do estudo. Destes 7 doentes, 3 desenvolveram tiroidite de Hashimoto, 2 doença de Graves e os outros 2 uma tiroidite assintomática. Verificou-se uma predominância desta patologia no sexo feminino, pois 5 destes 7 doentes eram mulheres. [39]

Foi proposta uma possível ligação entre a reativação do HHV-6 e o desenvolvimento de sequelas autoimunes na tiroide. O HHV-6 infeta e persiste no tecido

tiroideu, o que se confirma pela sua elevada prevalência no aspirado da tiroide dos doentes com tiroidite de Hashimoto, em comparação com o controlo saudável, num estudo levado a cabo por Caselli et al. [40]

Vários estudos relataram a presença de Diabetes Mellitus tipo I fulminante como uma sequela tardia da síndrome de DRESS. Este subtipo de diabetes é caracterizado pelo seu início abrupto, completa destruição das células beta pancreáticas e ausência de autoanticorpos. O mecanismo que leva ao seu desenvolvimento ainda não é completamente conhecido, contudo, foi associado à presença do HLA-B62. A reativação do HHV-6 foi também associada a este subtipo de diabetes; no entanto, a discrepância temporal entre o desenvolvimento de DRESS e o surgimento desta sequela a longo-prazo, levou a que alguns autores atribuíssem a causa à resposta imune do hospedeiro. O seu diagnóstico precoce é de extrema importância, por tratar-se de uma situação clínica de elevada gravidade, que pode ser altamente letal. [39,41]

Foram ainda detetadas muitas outras sequelas a longo-prazo, como sejam, Lúpus Eritematoso Sistémico (LES), anemia hemolítica autoimune, artrite reativa, alopecia areata e vitiligo. [39,41] O mecanismo associado a estas sequelas é ainda desconhecido, mas pensa-se que a disfunção das células T reguladoras na fase de resolução da síndrome de DRESS é a causa destes fenómenos autoimunes. [2,39,41]

Geralmente, os sintomas cutâneos respondem bem aos corticosteroides tópicos, mas há casos em que se desenvolvem alterações da pigmentação da pele e cicatrizes permanentes. A complicação mais grave é a eritrodermia esfoliativa. [31]

Felizmente, a maioria dos doentes recupera completamente após a retirada do fármaco causal. Mesmo assim, é importante o acompanhamento do doente a longo prazo, pois trata-se de uma doença com um curso clínico variável que, por vezes, resolve sem sequelas, enquanto, outras vezes, cursa com complicações permanentes. [22,31]

CONCLUSÃO

As reações adversas a fármacos constituem um tema de interesse atual, sendo uma das principais causas de mortalidade e morbidade associadas ao internamento com resultados elevados em termos de custos de saúde e, desde logo, com impacto económico relevante.

A síndrome de DRESS assume-se como uma reação adversa severa a fármacos, com características clínicas únicas e mecanismos patogénicos complexos, que pressupõem uma interação entre fármacos, vírus e o sistema imune.

O reconhecimento precoce desta síndrome potencialmente fatal é imperativo, assim como a retirada imediata do fármaco causal. De modo a que isto seja possível, é necessário que toda a comunidade médica esteja sensibilizada para esta realidade, pois a evolução clínica atípica desta síndrome pode dificultar o seu reconhecimento e, por conseguinte, atrasar o diagnóstico.

A administração de corticosteroides sistémicos após a retirada do fármaco causal é, atualmente, o tratamento mais aceite pela comunidade médica em geral. Estima-se que o seu uso permita, para além do controlo sintomático na fase aguda, a prevenção de sequelas autoimunes na fase de resolução da doença. Assim, o estudo aprofundado desta síndrome pode ajudar a compreender melhor os processos multifatoriais que levam à autoimunidade.

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.

Apesar dos inúmeros avanços que foram feitos no sentido de compreender melhor os mecanismos patogénicos desta síndrome, ainda existem muitas questões que carecem

de esclarecimento, como por exemplo, os exatos mecanismos que levam à imunossupressão na fase inicial da doença e os processos que levam à reativação viral. Um conhecimento mais profundo destes mecanismos poderá servir de pilar para o desenvolvimento de terapias mais direcionadas e de técnicas de prevenção da doença.

Futuramente, poderá vir a ser possível detetar genes de suscetibilidade para o desenvolvimento de reações adversas medicamentosas e assim prevenir esses indivíduos de virem a desenvolver uma RCAMs. O rastreio da suscetibilidade genética para este tipo de reação constitui um exemplo de medicina personalizada que poderá, no futuro, alterar o panorama atual deste tipo de patologia.

AGRADECIMENTOS

A todos aqueles que tornaram este trabalho possível, aqui fica o meu sincero agradecimento.

Agradeço especialmente à Professora Doutora Margarida Gonçalo por me ter aceite como tutoranda, pelo seu apoio imprescindível e disponibilidade manifestada durante a realização deste trabalho. A leitura, sugestões e correções que fez a versões provisórias deste trabalho foram preciosas para o seu resultado final.

BIBLIOGRAFIA

1. Chen Y, Cho Y, Chang C, Chu C. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: A drug-induced hypersensitivity syndrome with variable clinical features. *Dermatologica Sinica*. 2013;31(4):196-204.
2. Shiohara T, Kano Y. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): incidence, pathogenesis and management. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2016;1-9.
3. Cho Y, Yang C, Chu C. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS): An Interplay among Drugs, Viruses, and Immune System. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18(6):1243.
4. Kardaun S, Sekula P, Valeyrie-Allanore L, Liss Y, Chu C, Creamer D et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. *British Journal of Dermatology*. 2013;169(5):1071-1080.
5. 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.
6. Husain, Z.; Reddy, B.Y.; Schwartz, R.A. DRESS syndrome part 1. Clinical perspectives. *J. Am. Acad. Dermatol*. 2013;68(5):693.e1–693.e14.

7. Thongsri T., Chularojanamontri L., Pichler W.J. Cardiac involvement in DRESS syndrome. *Asian Pac. J. Allergy Immunol.* 2017;35:3–10.

8. Lin I, Yang H, Strong C, Yang C, Cho Y, Chen K et al. Liver injury in patients with DRESS: A clinical study of 72 cases. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2015;72(6):984-991.

9. Lee T, Lee Y, Yoon S, Kim S, Bae Y, Kwon H et al. Characteristics of liver injury in drug-induced systemic hypersensitivity reactions. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2013;69(3):407-415.

10. Yang, C., Chen, C., Deng, S., Huang, C., Lin, Y., Chen, Y., Wu, C., Hung, S. and Chung, W. Allopurinol Use and Risk of Fatal Hypersensitivity Reactions. *JAMA Internal Medicine.* 2015;175(9):1550.

11. Ozisik L, Tanriover M, Saka E. Autoimmune Limbic Encephalitis and Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion Associated with Lamotrigine-induced Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) Syndrome. *Internal Medicine.* 2016;55(10):1393-1396.

12. Santiago F, Brites M, Cravo M, Cardoso J, Canelas M, Viera R et al. Síndrome de hipersensibilidade a fármacos/DRESS- 5 anos de experiência num serviço de dermatologia. *Trab Soc Port Dermatol Venereol.* 2008;66 (4):541-555

- 13.** Fernando S. Drug-reaction eosinophilia and systemic symptoms and drug-induced hypersensitivity syndrome. *Australasian Journal of Dermatology*. 2013;55(1):15-23.

- 14.** Pirmohamed M, Ostrov D, Park B. New genetic findings lead the way to a better understanding of fundamental mechanisms of drug hypersensitivity. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015;136(2):236-244.

- 15.** Camous X, Calbo S, Picard D, Musette P. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms: an update on pathogenesis. *Current Opinion in Immunology*. 2012;24(6):730-735.

- 16.** Gonçalo M, Coutinho I, Teixeira V, Gameiro A, Brites M, Nunes R et al. HLA-B*58:01 is a risk factor for allopurinol-induced DRESS and Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in a Portuguese population. *British Journal of Dermatology*. 2013;169(3):660-665.

- 17.** Criado P, Criado R, Avancini J, Santi C. Drug reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) / Drug-induced Hypersensitivity Syndrome (DIHS): a review of current concepts. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2012;87(3):435-449.

- 18.** White K, Chung W, Hung S, Mallal S, Phillips E. Evolving models of the immunopathogenesis of T cell-mediated drug allergy: The role of host, pathogens, and drug response. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015;136(2):219-234.

- 19.** Pan R, Wu Y, Chung W, Hung S. HLA and TCR Recognition of Medications in Severe Cutaneous Adverse Reactions. *Current Immunology Reviews*. 2014;10(1):51-61.
- 20.** Frederico R., Emília F., Mecanismos imunopatológicos das reações de hipersensibilidade a fármacos. *Revista Portuguesa de Imunoalergologia*. 2016;24(2):63-68
- 21.** Hansel K, Bellini V, Bianchi L, Brozzi J, Stingeni L. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms from ceftriaxone confirmed by positive patch test: An immunohistochemical study. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2017;5(3):808-810.
- 22.** Descamps V, Ranger-Rogez S. DRESS syndrome. *Joint Bone Spine*. 2014;81(1):15-21.
- 23.** Pritchett J, Nanau R, Neuman M. The Link between Hypersensitivity Syndrome Reaction Development and Human Herpes Virus-6 Reactivation. *International Journal of Hepatology*. 2012;2012:1-19.
- 24.** Chen Y, Rosenblum M, Shinkai K. Plasmacytoid dendritic cells (pDCs) and regulatory T (Treg) cells may be the key to viral reactivation in drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS). *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2016;74(6):1288-1289.

- 25.** Shiohara T, Kano Y, Takahashi R, Ishida T, Mizukawa Y. Drug-induced Hypersensitivity Syndrome: Recent Advanced in the Diagnosis, Pathogenesis and Management. *Chem Immunol Allergy*. Basel, Karger. 2012;97:122-138
- 26.** Choudhary A, Mcleod M, Torchia D, Romanelli P. Drug Reactin with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) Syndrome. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2013;6(6):31-37
- 27.** Shiohara T, Ushigome Y, Kano Y, Takahashi R. Crucial Role of Viral Reactivation in the Development of Severe Drug Eruptions: a Comprehensive Review. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 2014;49(2):192-202.
- 28.** Uno H, Kabashima K, Tohyama M, Watanabe T, Hashimoto K, Iijima M et al. TNF- α as a useful predictor of human herpesvirus-6 reactivation and indicator of the disease process in drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS)/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). *Journal of Dermatological Science*. 2014;74(2):177-179.
- 29.** Kardaun, Sylvia H., et al. “Comments on: DRESS syndrome.” *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2014;71(5)
- 30.** Santiago F, Gonçalo M, Vieira R, Coelho S, Figueiredo A. Epicutaneous patch testing in drug hypersensitivity syndrome (DRESS). *Contact Dermatitis*. 2010;62(1):47-53.
- 31.** Husain, Z.; Reddy, B.Y.; Schwartz, R.A. DRESS syndrome part II. Management and therapeutics. *J. Am. Acad. Dermatol*. 2013; 68:709.e1-709.e9

- 32.** Su S, Hung S, Fan W, Dao R, Chung W. Severe Cutaneous Adverse Reactions: The Pharmacogenomics from Research to Clinical Implementation. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016;17(11):1890.
- 33.** Gonçalo M, Cardoso J, Gouveia M, Coutinho I, Gameiro A, Brites M et al. Histopathology of the Exanthema in DRESS Is Not Specific but May Indicate Severity of Systemic Involvement. *The American Journal of Dermatopathology*. 2016;38(6):423-433.
- 34.** Cho Y, Liao J, Chang C, Yang C, Chen K, Chen Y et al. Co-existence of histopathological features is characteristic in drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms and correlates with high grades of cutaneous abnormalities. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2016;30(12):2077-2084.
- 35.** Uhara H, Saiki M, Kawachi S, Ashida A, Oguchi S, Okuyama R. Clinical course of drug-induced hypersensitivity syndrome treated without systemic corticosteroids. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2012;27(6):722-726.
- 36.** Ushigome Y, Kano Y, Ishida T, Hirahara K, Shiohara T. Short- and long-term outcomes of 34 patients with drug-induced hypersensitivity syndrome in a single institution. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2013;68(5):721-728.

- 37.** Funck-Brentano E, Duong T, Bouvresse S, Bagot M, Wolkenstein P, Roujeau J et al. Therapeutic management of DRESS: A retrospective study of 38 cases. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2015;72(2):246-252.
- 38.** Janela B. Poor Benefit/Risk Balance of Intravenous Immunoglobulins in DRESS. *Archives of Dermatology*. 2012;148(4):543.
- 39.** Kano Y, Tohyama M, Aihara M, Matsukura S, Watanabe H, Sueki H et al. Sequelae in 145 patients with drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: Survey conducted by the Asian Research Committee on Severe Cutaneous Adverse Reactions (ASCAR). *The Journal of Dermatology*. 2015;42(3):276-282.
- 40.** Descamps V. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms and thyroiditis: human herpesvirus-6, the possible common link. *British Journal of Dermatology*. 2013;169(4):952-952.
- 41.** Chen, Y.C.; Chang, C. Y.; Cho, Y.T.; Chiu, C.H.; Chu, C.Y. Long-term sequelae of drug reaction with eosinofilia and systemic symptoms: A retrospective cohort study from Taiwan. *J. Am. Acad. Dermatol*. 2013;68:459-465