

Hepatotoxicidade e Síndrome DRESS induzida por anticonvulsivantes - Relato de dois casos e revisão da literatura

Hepatotoxicity and anticonvulsant induced DRESS syndrome – report of two cases and literature review

AUDREY CABRAL FERREIRA DE OLIVEIRA¹, LARISSA DAMASCENO S. DOS SANTOS², VANESSA DE CARVALHO LACERDA², PETRUSKA DE OLIVEIRA MARQUES³, MARIA ESTHER VENTIN DE OLIVEIRA PRATES⁴

RESUMO

O termo DRESS (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms* – erupção a medicamento com eosinofilia e sintomas sistêmicos) é uma reação de hipersensibilidade com características sistêmicas, sendo o acometimento hepático manifestação visceral mais comum. **Objetivo:** Descrever dois casos de síndrome DRESS e hepatotoxicidade por carbamazepina e fenitoína, e fazer uma breve revisão da literatura. **Relato de Casos:** Dois pacientes usuários de fármacos anticonvulsivantes apresentaram reações adversas com comprometimento do estado geral, erupção cutânea, eosinofilia periférica, aumento das aminotransferases e enzimas canaliculares. Após serem firmados os diagnósticos de síndrome DRESS e hepatotoxicidade, foram suspensos os anticonvulsivantes e introduzida corticoterapia sistêmica. Os pacientes evoluíram com importante melhora do quadro clínico-laboratorial. **Conclusão:** O reconhecimento precoce da DRESS é essencial pois o atraso no diagnóstico e na suspensão do medicamento desencadeante pode resultar no aumento da mortalidade.

Unitermos: Erupção por Medicamento, Doença Hepática Induzida por Medicamentos, Hipersensibilidade a Medicamentos.

SUMMARY

The term DRESS (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) is a hypersensitivity reaction to drugs with systemic features, and liver involvement is its most common visceral manifestation. **Objective:** Describe two cases of DRESS syndrome and hepatotoxicity by carbamazepine and phenytoin and make a brief literature review. **Case reports:** Two patients taking anticonvulsants had adverse reactions with malaise, cutaneous rash, peripheral eosinophilia, increasing of canalicular and liver enzymes. After DRESS syndrome and hepatotoxicity diagnose, the anticonvulsants were discontinued and oral corticosteroids were introduced. The patients had significant clinical and laboratory improvement. **Conclusion:** Early detection of DRESS is essential because delay in both diagnosis and discontinuation of the triggering medication can result in increasing mortality.

Keywords: Drug Eruptions, Drug-Induced Liver Injury, Drug Hypersensitivity.

1. Acadêmico de Medicina da Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia (UESB), Coordenador de pesquisa da Liga Acadêmica de Gastroenterologia e Hepatologia (LAGEH - UESB) - Vitória da Conquista (BA) - Brasil. **2.** Acadêmica de Medicina da Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia (UESB) - Vitória da Conquista (BA) - Brasil. **3.** Mestre em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - FMUSP, Membro titular da Federação Brasileira de Gastroenterologia, Membro titular da Sociedade Brasileira de Hepatologia (SBH) e Professora de Gastroenterologia da UESB - Vitória da Conquista (BA) - Brasil. **4.** Mestre em Educação, Especialista em Dermatologia, Professora de Dermatologia da UESB, Vitória da Conquista (BA), Brasil. **Endereço para correspondência:** Petruska Oliveira Marques - Avenida Brasil, 130 - Apto 02, Candeias - CEP: 45050-385 - Vitória da Conquista - Bahia - email: petruskamarques@hotmail.com. **Recebido em:** 10/07/2011. **Aprovação em:** 14/10/2011.

INTRODUÇÃO

O termo DRESS (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) surgiu em 1996, e se refere à reação de hipersensibilidade a medicamentos com características sistêmicas, que inclui erupção cutânea grave, febre, linfadenopatia, hepatite e anormalidades hematológicas (eosinofilia e linfocitose atípica). Esse tipo de reação é mais comumente encontrada com o uso de agentes antiepilépticos aromáticos (fenitoína, carbamazepina e fenobarbital) e sulfonamidas¹.

O acometimento hepático constitui a manifestação visceral mais comum, na maioria dos casos com elevação isolada das aminotransferases. A insuficiência hepática responde por 10% a 38% dos casos de óbitos². A hepatotoxicidade induzida pelos antiepilépticos pode ocorrer como parte de uma reação idiossincrásica generalizada, que tem sido atribuída ao acúmulo de intermediários tóxicos (areno-óxidos) formados durante a bioativação hepática ou como um evento isolado, sendo que a sua prevalência é de cerca de 9% entre os pacientes em tratamento com fenitoína, carbamazepina e fenobarbital³.

Nas últimas décadas foram desenvolvidos métodos diagnósticos visando avaliar as relações de causalidade entre o uso de medicamentos e hepatotoxicidade. Neste âmbito, as escalas clínicas adquiriram um papel de relevo, podendo classificar a relação causal como provável ou possível. A escala CIOMS/RUCAM ("Council for International Organizations of Medical Sciences"/"Roussel Uclaf Causality Assessment Method") vem sendo utilizada amplamente, e é constituída por seis critérios (cronologia, fatores de risco, fármacos concomitantes, outras etiologias, casos descritos na literatura e reexposição ao fármaco), aos quais é atribuída uma pontuação cuja soma resulta no escore total. A escala acima descrita foi utilizada nestes casos para avaliar a relação causal entre os antiepilépticos e a hepatotoxicidade.

RELATO DE CASO

Caso 1: Paciente masculino, leucodérmico, 55 anos, epilético, em uso de fenobarbital há 30 anos e de carbamazepina há 60 dias, foi admitido em nosso serviço com exantema febril morbiliforme e descamativo (Figura 1), acometendo todo o corpo no oitavo dia de evolução. Ao exame, apresentava-se em franca adinamia. Observaram-se as seguintes alterações laboratoriais: eosinofilia (15.300 leucócitos - 23% de eosinófilos), AST: 156 [4-50], ALT:403 [4-50], Fosfatase alcalina: 572,9 [47 - 171]; Gama-GT: 879 [<55]. A hemocultura e as sorologias (HIV e Hepatite B e C) foram negativas.



Figura 1

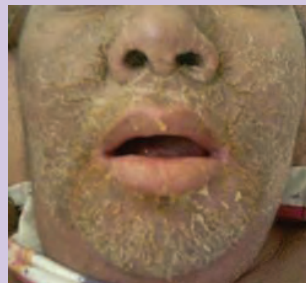
Neste doente, o escore alcançado na escala CIOMS/RUCAM somou 11 pontos, o que define a relação da droga com a hepatotoxicidade como altamente provável, sendo estabelecido ainda o diagnóstico de Síndrome DRESS. A carbamazepina foi suspensa, sendo introduzida corticoterapia sistêmica com redução das aminotransferases (AST: 52; ALT: 240,7) após sete dias e melhora global das lesões tegumentares no 14º dia.

Caso 2: Paciente feminino, melanodérmica, 44 anos, com hipertensão arterial sistêmica há três anos, admitida em nosso serviço com hemorragia subaracnoidea espontânea. Após duas semanas de profilaxia com fenitoína, apresentou febre, prostração, inapetência, vômitos, diarreia, dispneia, mialgia e lesões maculo-eritematosas, pruriginosas, com progressão céfalo-caudal (Figura 2). Ao exame apresentava-se prostrada, febril e dispneica. O quadro cutâneo evoluiu com bolhas e descamação difusa (Figura 3). Laboratório: eosinofilia (19400 leucócitos - 31% eosinófilos), AST:162, ALT:232, Fosfatase alcalina: 564, Gama-GT: 1212. A hemocultura e as sorologias (HIV, Hepatite B e C) foram negativas.

Figura 2



Figura 3



Neste paciente, o escore alcançado na escala CIOMS/RUCAM somou 9 pontos, estabelecendo o diagnóstico como altamente provável. Efetuou-se suspensão da fenitoína e introdução de corticoterapia sistêmica, obtendo melhora clínico-laboratorial após duas semanas da terapêutica.

DISCUSSÃO

A síndrome DRESS tipicamente desenvolve-se dentro de dois meses após a introdução de medicamentos, com maior frequência entre duas a seis semanas e inclui, principalmente, erupção cutânea grave, febre, linfadenopatia, hepatite e anormalidades hematológicas (eosinofilia e linfócitos e atípica). O acometimento de outros órgãos também pode ocorrer, tal como a nefrite intersticial, a pneumonite intersticial e a cardite, além de envolvimento da tireoide e do sistema nervoso central^{1,2}. No primeiro caso, as manifestações ocorreram após dois meses; já no segundo, após duas semanas da introdução do anticonvulsivante. Em ambos os casos, a febre e a erupção cutânea foram os primeiros sinais, os quais estão relacionados aos medicamentos antiepilépticos em 87% dos casos descritos.

Bocquet e col.¹ propuseram critérios para o diagnóstico da DRESS, o qual pode ser estabelecido se houver pelo menos três critérios presentes: 1) Erupção cutânea a medicamento; 2) Anormalidades hematológicas: Eosinofilia > 1.500/mm³ e/ou presença de linfócitos atípicos; 3) Acometimento sistêmico: Adenopatias (> 2 cm de diâmetro) e/ou Hepatite (elevação das transaminases em pelo menos duas vezes os valores normais) e/ou Nefrite intersticial e/ou Pneumonite intersticial e/ou Cardite^{4,5}. Ambos os casos relatados apresentaram três critérios para síndrome DRESS, incluindo o acometimento hepático, que se faz presente segundo a literatura em 51% dos casos.

Há relatos de diversos medicamentos potencialmente desencadeadores de DRESS, sendo mais comuns os anticonvulsivantes aromáticos e as sulfonamidas⁶. No primeiro caso, o medicamento que desencadeou o quadro foi a carbamazepina, fármaco cujas reações adversas hepáticas são bem conhecidas. Aproximadamente 60% dos usuários têm elevação de Gama-GT e 10-15% têm elevação da fosfatase alcalina, o que nem sempre exige suspensão do medicamento^{6,7}.

No segundo caso, o medicamento foi a fenitoína, envolvida em lesões hepáticas agudas e crônicas, porém, geralmente, sem manifestações clínicas evidentes. As reações induzidas pela fenitoína apresentam características de hipersensibilidade com febre, erupção cutânea e eosinofilia em 75% dos casos, com mortalidade estimada de 10 a 40%^{6,8,9}.

O escore alcançado na escala CIOMS/RUCAM foi “altamente provável” em ambos os casos, o que estabelece forte relação causal entre a hepatotoxicidade e os medicamentos anticonvulsivantes. A melhor medida terapêutica, até o momento, é a suspensão total do medicamento suspeito logo que surgirem os primeiros sintomas, os quais, ainda assim, podem ser persistentes, levando à necessidade do uso de corticosteroide sistêmico para resolução do quadro^{10,11}.

CONCLUSÃO

O reconhecimento precoce da DRESS é essencial, bem como a adequada e imediata adoção das condutas indicadas, pois o atraso no diagnóstico e na suspensão do medicamento desencadeante pode resultar no agravamento dos sinais e sintomas, aumentando a mortalidade.

REFERÊNCIAS

1. 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.
2. CriadoPR, Criado RFJ, Vasconcellos C, Ramos RO, Gonçalves AC. Reações cutâneas graves adversas a drogas: aspectos relevantes ao diagnóstico e ao tratamento - Parte II. *An. Bras. Dermatol.* 2004;79(5).
3. Medina, WSG. Efeito dos anticonvulsivantes aromáticos (carbamazepina, fenitoína e fenobarbital) e de seus areno-óxidos na função e no estresse oxidativo mitocondrial em fígado de rato. Tese (Doutorado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP. Ribeirão Preto SP, 2008.
4. Nobre SR, Romãozinho JM, Ferreira M, Amaro P, Cabral JEP, Leitão MC. Hepatotoxicidade por Nimesulide A propósito de um caso clínico. *J Port Gastroenterol.* 2008;15(4):168-72.
5. Tas S, Simonart T. Management of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS syndrome): an update. *Dermatology.*2003;206(4):353-6.
6. Farrell OC. Drug-induced liver disease. London: Chur-chill Livingstone. 1994.
7. Björnsson E, Kalaitzakis E, Olsson R. The impact of eosinophilia and hepatic necrosis on prognosis in patients with drug-induced liver injury. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;25:1411-21.
8. Dreifuss FE, Langer DH. Hepatic considerations in the use of antiepileptic drugs. *Epilepsia.* 1987;28(2):23-9.
9. Bryant AE, Dreifuss FE. Hepatotoxicity associated with antiepileptic drug therapy. *CNS Drugs.* 1995;4:99-113.
10. Bachot N, Roujeau JC. Differential diagnosis of severe cutaneous drug eruptions. *Am J Clin-Dermatol.*2003;4(8):561-72.
11. Mendiratta V, Bhushan P. Phenytoin-induced DRESS with cross-reactivity to carbamazepine in a 10-year-old Indian child. *ClinExpDermatol.* 2006;31(5):720-1.