

# Síndrome DRESS e Lúpus Eritematoso Sistêmico Juvenil em Menina de Dois Anos de Idade

## *DRESS Syndrome and Juvenile Systemic Lupus Erythematosus in a Two Year Old Girl*

Vanessa Monteiro Bugni<sup>(1)</sup>, Maria Teresa de Sande e Lemos Ramos Ascensão Terreri<sup>(2)</sup>, Nicole A. C. Nunes<sup>(3)</sup>, Cláudio Arnaldo Len<sup>(4)</sup>, Cássia Maria Passarelli Lupoli Barbosa<sup>(5)</sup>, Maria Odete Esteves Hilário<sup>(6)</sup>

### RESUMO

A síndrome DRESS (*drug rash with eosinophilia and systemic symptoms* –erupção à droga com eosinofilia e sintomas sistêmicos) é uma reação adversa a medicamentos com características sistêmicas, que inclui, principalmente, erupção cutânea grave, febre, linfadenopatia, hepatite e anormalidades hematológicas (hipereosinofilia e linfocitose atípica). A taxa de mortalidade é de aproximadamente 10%. É rara na faixa etária pediátrica, com poucos casos descritos. Por causa da raridade desta reação e da dificuldade e importância de seu reconhecimento, relata-se o caso de uma menina de dois anos de idade com DRESS associado a lúpus eritematoso sistêmico juvenil (LESj).

**Palavras-chave:** DRESS, reações adversas a medicamentos, lúpus eritematoso sistêmico juvenil, infância.

### INTRODUÇÃO

O termo DRESS (*drug rash with eosinophilia and systemic symptoms* – erupção à droga com eosinofilia e sintomas sistêmicos) surgiu em 1996, quando um grupo francês de dermatologistas propôs a redefinição de certo tipo de reação de hipersensibilidade a medicamento com características sistêmicas, que incluía erupção cutânea grave, febre, linfadenopatia, hepatite e anormalidades hematológicas (hipereosinofilia e linfocitose atípica)<sup>(1)</sup>.

A síndrome DRESS tem incidência que varia de 1:1.000 a 1:10.000 casos entre os pacientes em uso de anticonvulsivantes e apresenta cerca de 10% de mortalidade<sup>(1,2)</sup>.

### ABSTRACT

*DRESS syndrome (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms) consists in an adverse reaction to some drugs characterized by systemic features such as severe cutaneous eruption, fever, lymphadenopathy, hepatitis and hematological abnormalities (hypereosinophilia and atypical lymphocytosis). Mortality rate accounts to 10%. The low prevalence in children and small number of published cases, increase the difficulty and importance of a prompt diagnosis of this syndrome in pediatric patients. This is a report of one case of DRESS in association with juvenile systemic lupus erythematosus in a two year old girl.*

**Keywords:** DRESS, drug adverse reactions, juvenile systemic lupus erythematosus, childhood.

Em crianças, esta síndrome é rara e provavelmente subdiagnosticada, pois seu quadro clínico inespecífico se confunde com muitos outros diagnósticos diferenciais<sup>(3,4)</sup>.

Por causa da raridade dessa reação e da dificuldade e importância de seu reconhecimento, relata-se o caso de uma menina de dois anos de idade com DRESS associado a lúpus eritematoso sistêmico juvenil (LESj).

### RELATO DE CASO

Menina de 2 anos de idade, etnia negra, admitida no serviço de emergência pediátrica com quadro de febre de 38 °C, eritema malar maculopapular descamativo difuso, além de

Recebido em 17/7/2008. Aprovado, após revisão, em 27/7/2008. Declaramos a inexistência de conflitos de interesse.

Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia do Departamento de Pediatria da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (Unifesp-EPM).

1. Especializanda da disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia do Departamento de Pediatria da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (Unifesp-EPM).

2. Professora afiliada da disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia do Departamento de Pediatria da Unifesp-EPM.

3. Médica pediatra.

4. Professor adjunto da disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia do Departamento de Pediatria da Unifesp-EPM.

5. Médica-assistente da disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia do Departamento de Pediatria da Unifesp-EPM.

6. Professora-associada e responsável pelo Setor de Reumatologia da disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia do Departamento de Pediatria da Unifesp-EPM.

Endereço para correspondência: Maria Teresa R. A. Terreri, Rua Loefgreen 2381, apto, 141, 04040-004, São Paulo, SP, e-mail: teterreri@terra.com.br

edema de extremidades, lesões de vasculite em mãos e pés, com necrose em região plantar (Figuras 1 e 2). Apresentava também sopro sistólico em foco mitral, murmúrio vesicular diminuído em hemitórax direito, hepatomegalia e ausência de linfonodomegalias. Há cerca de um mês havia feito uso de amoxicilina por dez dias para tratamento de broncopneumonia. Na época, por causa da erupção na pele, que surgiu três dias após o término do tratamento, foi tratada com corticosteróides em doses baixas, com melhora parcial das lesões.

A paciente, filha de mãe portadora de lúpus eritematoso sistêmico (LES), apresentou *rash* neonatal de resolução espontânea no primeiro mês de vida.

Os exames laboratoriais da admissão mostraram pancitopenia, ausência de eosinofilia e presença de linfócitos atípicos (2%), além de elevação das provas inflamatórias e das transaminases (Tabela 1). A pesquisa de auto-anticorpos revelou anticorpo antinuclear (ANA) positivo 1/640 (Imprint) e 1/1280 (Hep 2), anti-Sm positivo, anti-DNA negativo, anticardiolipina positiva (IgG 30), antinucleossomo negativo e hipocomplementenemia. A radiografia de tórax revelou infiltrado em base pulmonar direita e o eletrocardiograma apresentou alterações de repolarização, sugestivas de miocardite.

Definida a hipótese diagnóstica de LESj, indicou-se a internação e iniciou-se antibioticoterapia com ceftriaxona (100 mg/kg) e oxacilina (200 mg/kg). Além disso, foi realizada pulsoterapia intravenosa com metilprednisolona (30 mg/kg, por três dias) e ciclofosfamida (500 mg/m<sup>2</sup>) em virtude de vasculite grave.



Figura 1 - Eritema malar maculopapular descamativo difuso.



Figura 2 - Lesões de vasculite em pé, com necrose em região plantar.

TABELA 1  
EXAMES LABORATORIAIS EVOLUTIVOS DA PACIENTE

Exames laboratoriais	Admissão	19 dias após ceftriaxona e oxacilina	4 dias após segundo ciclo de metilprednisolona	Alta hospitalar	Atual
Hb (g/dL)/Ht (%)	8,7/27	7,6/23	8,5/25	8,7/26	13,7/41,4
Leucócitos (/mm <sup>3</sup> )	3.800	1.500	4.800	3.600	5.230
Bastões (%)	0	3	13	3	0
Segmentados (%)	42	72	47	66	85,2
Eosinófilos (%)	0	2	0	1	0,2
Basófilos (%)	0	0	0	0	0,3
Linfócitos (%)	51	19	22	20	10,5
Linfócitos atípicos (%)	2	0	0	0	0
Monócitos (%)	6	4	18	8	3,8
Plaquetas (/mm <sup>3</sup> )	126.000	184.000	404.000	605.000	294.000
VHS (mm/h)	110	70	110	70	22
TGO/TGP (U/L)	272/113	11.702/772	510/1.050	79/264	31/52
Gama-GT (U/L)	107	606	1.018	195	24
DHL (U/L)	1.085	4.450	1.392	532	-
Creatinina (mg/dL)	0,6	0,8	0,7	-	0,3

Após 19 dias do início dos antibióticos, mantinha febre e evoluiu com elevação considerável das transaminases, piora das lesões cutâneas e hepatoesplenomegalia. Os antibióticos em uso foram substituídos e novo ciclo de pulsoterapia com metilprednisolona (30 mg/kg/dia por três dias) foi realizado.

Nesse momento, as sorologias para citomegalovírus, toxoplasmose, mononucleose, hepatites A, B e C, sífilis e HIV foram negativas. Imunofluorescência e fixação de complemento para micoplasma IgG e IgM também foram negativas. Biópsia das lesões de pele revelou infiltrado inflamatório com predomínio de células mononucleares – especialmente linfócitos – e dermatite de interface, sendo o quadro histológico compatível com erupção medicamentosa.

Dois dias após o segundo ciclo de pulsoterapia com metilprednisolona, apresentou-se afebril, houve regressão da hepatoesplenomegalia e melhora progressiva das lesões de pele (Figura 3). A dosagem das transaminases normalizou 15 dias após o término da febre.



Figura 3 – Regressão do eritema malar.

Atualmente, a paciente é acompanhada no serviço do Departamento de Pediatria da Universidade Federal de São Paulo com diagnóstico definitivo de LESj e deficiência de complemento, com quadro clínico estável, sem novos episódios de rash ou alterações hepáticas e em uso de azatioprina.

## DISCUSSÃO

As reações alérgicas são eventos inesperados, não decorrentes de propriedades toxicológicas conhecidas do medicamento e que resultam de interações entre o sistema imunológico e a predisposição individual<sup>(6)</sup>.

A estimulação excessiva da resposta imune durante as infecções virais e a atividade de doenças auto-imunes podem ser fatores desencadeantes dessas reações. Há relatos de que os eventos adversos induzidos por medicamentos sejam mais comuns e graves em pacientes com LES ou síndrome de Sjögren, se comparados com a população geral<sup>(6,7)</sup>.

A síndrome DRESS se desenvolve tipicamente duas a seis semanas após a introdução do medicamento e inclui, principalmente, erupção cutânea grave, febre, linfadenopatia, hepatite e anormalidades hematológicas (eosinofilia e linfocitose atípica). O acometimento de outros órgãos pode ocorrer, como a nefrite intersticial, a pneumonite intersticial e a cardite, além de envolvimento da tireóide e do sistema nervoso central. Foram sugeridos critérios diagnósticos<sup>(1)</sup> (Tabela 2), que são ainda alvo de discussão. Não há característica clínica ou laboratorial específica que estabeleça definitivamente o diagnóstico<sup>(2)</sup>.

TABELA 2  
CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DE DRESS

1. Erupção cutânea relacionada à droga
2. Anormalidades hematológicas  
Eosinofilia  $\geq 1.500/\text{mm}^3$  ou  
Linfocitose atípica
3. Envolvimento sistêmico  
Adenopatia  $\geq 2$  cm de diâmetro ou  
Hepatite (aumento de transaminases em valores duas vezes maiores que o normal) ou  
Nefrite intersticial ou  
Pneumonite intersticial ou  
Cardite

O diagnóstico de DRESS é confirmado se os três critérios estiverem presentes (Bocquet, Bagot e Roujeau, 1996)<sup>(1)</sup>.

Há relatos de diversos medicamentos potencialmente desencadeadores de DRESS, sendo mais comuns os anticonvulsivantes aromáticos<sup>(3,8-11)</sup> e as sulfonamidas<sup>(6)</sup>. Associação com infecção por herpes-vírus 6 também é descrita<sup>(2,3)</sup>.

A DRESS é rara na faixa etária pediátrica e há poucos casos descritos<sup>(3,4)</sup>. Carroll *et al.*<sup>(4)</sup> descreveram 11 pacientes pediátricos com síndrome de hipersensibilidade e revisaram 94 casos já descritos. Os sinais e sintomas foram semelhantes

aos encontrados em adultos, com hepatite em 61%, alterações hematológicas em 48% dos casos (anemia, eosinofilia, leucopenia, leucocitose e trombocitopenia) e acometimentos renal e pulmonar em 15% e 14%, respectivamente<sup>(4)</sup>.

No caso relatado, os medicamentos que provavelmente desencadearam o quadro foram os antibióticos (amoxicilina, ceftriaxone e oxacilina). Houve piora das lesões e importante elevação das transaminases cerca de três semanas após a introdução de ceftriaxone e oxacilina. Na literatura, há a descrição de um caso de associação entre DRESS e o uso de ceftriaxone<sup>(12)</sup>.

Em relação à elevação das transaminases, não se pode afastar o diagnóstico de hepatite por lúpus, entretanto, sua concomitância com o uso dos medicamentos e os níveis bastante elevados sugerem o diagnóstico de reação de hipersensibilidade, uma vez que as alterações hepáticas são bem descritas na DRESS<sup>(1,2,8)</sup>.

As lesões cutâneas têm grande variabilidade e constituem o comprometimento mais comum na DRESS. A erupção é geralmente difusa e de duração longa, com progressão para dermatite esfoliativa. A paciente apresentou lesões típicas do LESj, como o eritema malar, porém as lesões maculopapulares e descamativas difusas e a vasculite de mãos e pés, com necrose em região plantar, foram semelhantes às descritas nos casos de reação medicamentosa, em especial na DRESS<sup>(1,2)</sup>.

A biópsia de pele pode ajudar a confirmar o diagnóstico, com infiltrado linfocítico e eosinofílico superficial e perivascular, mas geralmente é inespecífica, bem como a histologia de órgãos internos. A paciente apresentou infiltrado linfocítico em derme, compatível com reação medicamentosa.

A hipereosinofilia periférica é a alteração hematológica mais freqüente, ocorrendo em mais de 50% dos casos<sup>(2)</sup>, mas nem sempre está presente, como ocorreu na paciente, que apresentou apenas linfocitose atípica. A presença de miocardite, um dos critérios diagnósticos<sup>(1)</sup>, também colabora com a hipótese de DRESS.

A melhor medida terapêutica, até o momento, é a suspensão total do medicamento suspeito logo que surgirem os primeiros sintomas, que ainda assim podem ser persistentes, levando à necessidade do uso de corticosteróide sistêmico para resolução do quadro<sup>(13,14)</sup>. Não obstante a suspensão dos antibióticos, a paciente necessitou de dois ciclos de pulsoterapia intravenosa com metilprednisolona para que houvesse resposta. As lesões de pele e a elevação das transaminases persistiram até 15 dias após o tratamento.

O diagnóstico diferencial da DRESS inclui as outras erupções associadas a medicamentos, como síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, a síndrome hipereosinofílica, a doença de Kawasaki, a artrite idiopática juvenil sistêmica e as infecções virais (mononucleose, hepatites, síndrome da imunodeficiência adquirida, citomegalovirose etc.)<sup>(7,15,16)</sup>.

Vale ressaltar que o LESj é uma doença auto-imune de ocorrência incomum em menores de 5 anos, com raros casos descritos<sup>(17,18)</sup>. As manifestações clínicas e laboratoriais da paciente foram consistentes com o diagnóstico de LESj, e estão de acordo com os critérios utilizados pelo Colégio Americano de Reumatologia de 1982, revisados em 1997<sup>(19)</sup>. Além disso, o quadro da paciente preencheu critérios para o diagnóstico de DRESS (erupção cutânea relacionada à droga, linfocitose atípica e envolvimento sistêmico com hepatite e cardite)<sup>(1)</sup>.

A apresentação deste caso tem como finalidade alertar os clínicos e, em particular, os pediatras, para a possibilidade de ocorrência de eventos adversos graves desencadeados por medicamentos de uso freqüente. O diagnóstico na faixa etária pediátrica pode ser mais difícil, uma vez que as características da síndrome, como febre e *rash*, são sinais inespecíficos comuns em doenças da infância.

O reconhecimento precoce da DRESS é essencial, bem como a atuação imediata nela, pois o atraso no diagnóstico e na suspensão do medicamento desencadeante pode resultar prolongamento dos sinais e sintomas, levando ao aumento da 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* 15(4): 250-7, 1996.
2. Kardaun SH, Sidoroff A, Valeyrie-Allanore L, et al.: Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? *Br J Dermatol* 155(2): 422-8, 2006.
3. Mendiratta V, Bhushan P: Phenytoin-induced DRESS with cross-reactivity to carbamazepine in a 10-year-old Indian child. *Clin Exp Dermatol* 31(5): 720-1, 2006.
4. Carroll MC, Yueng-Yue KA, Esterly NB, Drolet BA: Drug-induced hypersensitivity syndrome in pediatric patients. *Pediatrics* 108(2): 485-92, 2001.

5. Nagao-Dias AT, Barros-Nunes P, Coelho HL, Sole D: Reações alérgicas a medicamentos. *J Pediatr (Rio J)* 80(4): 259-66, 2004.
6. Michel F, Navellou JC, Ferraud D, et al.: DRESS syndrome in a patient on sulfasalazine for rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 72(1): 82-5, 2005.
7. Bachot N, Roujeau JC: Differential diagnosis of severe cutaneous drug eruptions. *Am J Clin Dermatol* 4(8): 561-72, 2003.
8. Syn WK, Naisbitt DJ, Holt AP, et al.: Carbamazepine-induced acute liver failure as part of the DRESS syndrome. *Int J Clin Pract* 59(8): 988-91, 2005.
9. Kim CW, Choi GS, Yun CH, Kim DI: Drug hypersensitivity to previously tolerated phenytoin by carbamazepine-induced DRESS syndrome. *J Korean Med Sci* 21(4): 768-72, 2006.
10. Allam JP, Paus T, Reichel C, et al.: DRESS syndrome associated with carbamazepine and phenytoin. *Eur J Dermatol* 14(5): 339-42, 2004.
11. Gaig P, Garcia-Ortega P, Baltasar M, Bartra J: Drug neosensitization during anticonvulsant hypersensitivity syndrome. *J Investig Allergol Clin Immunol* 16(5): 321-6, 2006.
12. Akcam FZ, Aygun FO, Akkaya VB: DRESS like severe drug rash with eosinophilia, atypic lymphocytosis and fever secondary to ceftriaxone. *J Infect* 53(2): 51-3, 2006.
13. Tas S, Simonart T: Management of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS syndrome): an update. *Dermatology* 206(4): 353-6, 2003.
14. Criado PR, Criado RJ, Vasconcellos C, et al.: Reações cutâneas graves adversas a drogas – aspectos relevantes ao diagnóstico e ao tratamento – parte II. *An Bras Dermatol* 79(5): 587-601, 2004.
15. Roujeau JC: Clinical heterogeneity of drug hypersensitivity. *Toxicology* 209(2): 123-9, 2005.
16. Wolf R, Matz H, Marcos B, Orion E: Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms vs toxic epidermal necrolysis: the dilemma of classification. *Clin Dermatol* 23(3): 311-4, 2005.
17. Bader-Meunier B, Armengaud JB, Haddad E, et al.: Initial presentation of childhood-onset systemic lupus erythematosus: A French multicenter study. *J Pediatr* 146(5): 648-53, 2005.
18. Roy AK, Pal D, Das S, Kar C, Maiti A: familial childhood systemic lupus erythematosus: report of 2 cases. *J Indian Med Assoc* 105(3): 141-8, 2007.
19. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 40: 1725, 1997.