



RELATO DE CASO

Síndrome de DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) por Sulfassalazina em paciente em tratamento para Doença Inflamatória Intestinal

Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) by Sulfasalazine in a patient being treated for Inflammatory Bowel Disease

Isabela Caroso Marques¹, Yandra Gordiano Amâncio¹, Marjorie Desiree Medrado Mascarenhas¹, Gilson Soares Feitosa¹

¹Serviço de Residência em Clínica Médica do Hospital Santa Izabel; Salvador, Bahia, Brasil

Correspondence addresses:

Dr. Isabela Caroso Marques
isabela.med15@gmail.com

Received: September 28, 2023

Revised: November 24, 2023

Accepted: December 8, 2023

Published: December 27, 2023

Data Availability Statement:

All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding: This work was the result of authors' initiative. There was no support of research or publication funds.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Copyright

© 2023 by Santa Casa de Misericórdia da Bahia. All rights reserved.
ISSN: 2526-5563
e-ISSN: 2764-2089

A síndrome de DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) é uma reação adversa medicamentosa grave caracterizada por uma extensa erupção cutânea associada ao envolvimento de órgãos viscerais, linfadenopatia, eosinofilia e linfocitose atípica. Este trabalho é um relato de caso de uma paciente que apresentou um quadro de DRESS induzido por sulfassalazina diante de uma suspeita de retocolite ulcerativa, diagnóstico questionável, sendo necessário mais exames complementares para diagnóstico definitivo.

Palavras-chave: DRESS; Doença Inflamatória Intestinal.

Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) is a severe adverse drug reaction characterized by an extensive skin rash associated with visceral organ involvement, lymphadenopathy, eosinophilia, and atypical lymphocytosis. This work is a case report of a patient who presented with DRESS induced by Sulfasalazine due to suspected Ulcerative Colitis, a questionable diagnosis given the findings of the investigation tests carried out during her hospitalization.

Keywords: DRESS; Inflammatory Bowel Disease.

Introdução

A síndrome de DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) é uma reação adversa medicamentosa grave caracterizada por uma extensa erupção cutânea associada ao envolvimento de órgãos viscerais, linfadenopatia, eosinofilia e linfocitose atípica.¹ A sulfassalazina é uma droga que pode ser utilizada nas fases de indução e manutenção da doença inflamatória intestinal (composta por dois distúrbios principais: colite ulcerativa e doença de Crohn) e está associada a efeitos adversos importantes, como discrasias sanguíneas, efeitos gastrointestinais e reações de hipersensibilidade, dentre elas, a DRESS.

Relato de Caso

Paciente do sexo feminino, 22 anos, parda, solteira, estudante, natural e procedente de Conceição do Coité-BA, sem comorbidades prévias, relatou rash cutâneo há 2 semanas da admissão, inicialmente em pés e antebraços, pruriginoso e indolor, sem saída de secreções ou descamação (Figura 1A), com progressão posterior para demais regiões dos membros superiores, inferiores e tronco. Há 10 dias, notou edema importante em face, posteriormente generalizado, com extensão para membros superiores e inferiores (Figura 1B). Referiu ainda episódio febril único (37,8°C) no período, além de alguns picos subfebris (2 episódios por semana) nas últimas duas semanas. Associou início dos sintomas supracitados ao uso de sulfassalazina. Há 5 dias da admissão, evoluiu com quadro de náuseas e diversos episódios de vômitos (com restos alimentares e sem sangue), que permaneceram por 3 dias, tendo procurado gastroenterologista, que recomendou a suspensão de sulfassalazina. Evoluiu com astenia intensa, mal-estar e confusão mental, quando procurou por atendimento em hospital municipal de sua cidade, sendo regulada para nosso serviço.

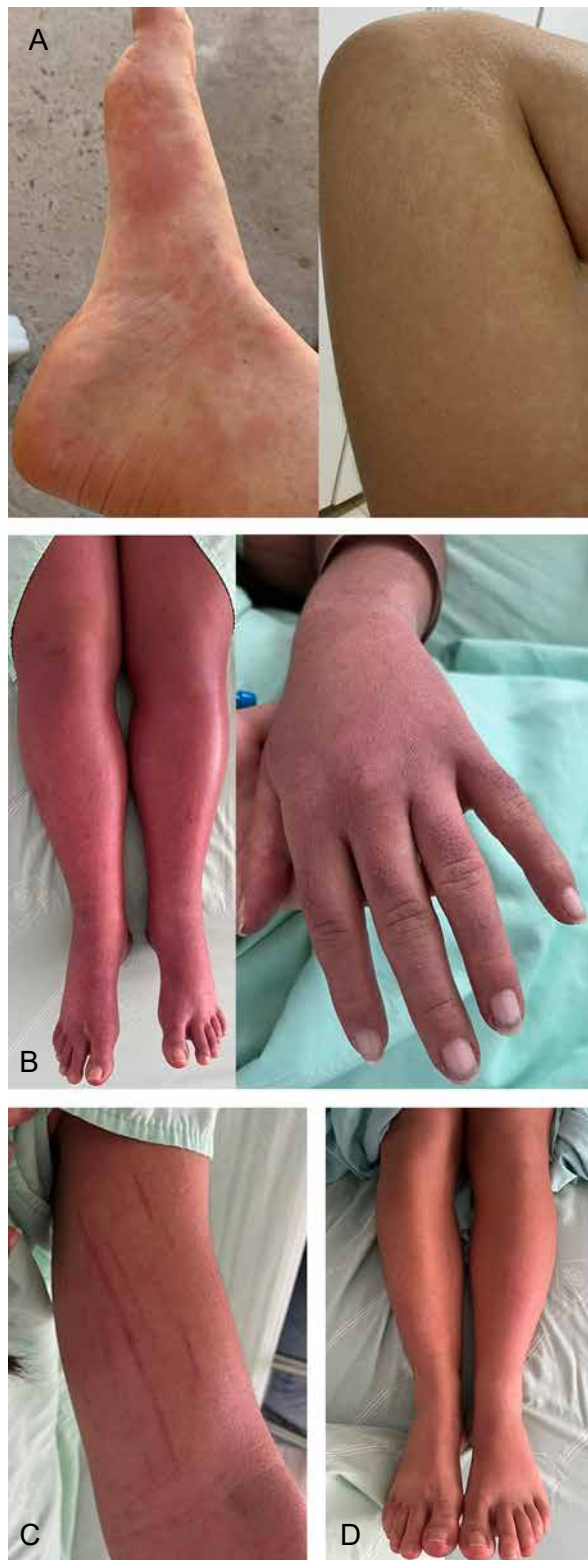
Ao interrogatório sistemático, referiu perda ponderal não quantificada no período, tendo percebido roupas folgadas, além de cefaleia de forte intensidade, unilateral, pulsátil, iniciada na primeira semana de uso da sulfassalazina. Relatou surgimento de escoriações em braços bilateralmente em locais onde foi insuflado esfigmomanômetro (Figura 1C). Referiu ainda quadro de diarreia intermitente recorrente há 8 semanas da admissão, associada a dor abdominal e fezes líquidas com sangue e muco, cerca de 4 vezes ao dia. Buscou gastroenterologista nesse contexto, o qual solicitou retossigmoidoscopia (descrita como mucosa do reto apresentando múltiplas erosões, confluentes, planas rasas, ocupando todas as paredes do órgão e laudo conclusivo como retocolite ulcerativa), com anatomopatológico evidenciando colite crônica ativa leve, sem

achados etiologicamente específicos. Após estes resultados, iniciou uso de sulfassalazina (500mg 6/6h) para tratamento de retocolite ulcerativa. Desde o início do tratamento, referiu ritmo intestinal diário, 1 vez ao dia, sem sangramentos ou alterações no aspecto das fezes.

Relatou que faz uso de anticoncepcional hormonal (drospirenona 3mg + etinilestradiol 0,03 mg) há 4 anos. Nega alergias alimentares ou medicamentosas. Refere calendário vacinal completo (4 doses para COVID-19, última em dezembro de 2022). Última vacina administrada em janeiro de 2023 (hepatite B). Negou internações ou cirurgias prévias. Negou etilismo, tabagismo e uso de outras drogas. É praticante de musculação 3 vezes por semana e Yoga 2 vezes por semana. Hábitos alimentares balanceados, com baixa ingestão de carboidratos e gorduras. Parceria sexual fixa há 4 anos. Relatou que os pais são hígidos. Irmã possui diagnóstico de síndrome do intestino irritável. Avó materna foi diagnosticada com HAS e neoplasia de colo de útero aos 83 anos. Avô materno faleceu por complicações da cardiopatia chagásica. Negou nefropatias, hepatopatias e outras comorbidades conhecidas entre familiares.

Ao exame físico admissional, apresentava-se eupneica em ar ambiente, normocárdica, normotensa, afebril, normoglicêmica. Peso: 64,0 kg; Altura: 1,57 m/ IMC 25,9 kg/m². Em bom estado geral, lúcida e orientada em tempo e espaço, afebril, eupneica, acianótica, anictérica, mucosas normocoradas e hidratadas. Presença de rash cutâneo generalizado não descamativo, associado a edema infiltrativo generalizado (membros inferiores, face e tronco), sem cacifo, além de escoriações em região de braços bilateralmente. Sem alterações ao exame físico de cabeça e pescoço, aparelho respiratório e cardiovascular. Abdome semi-globoso à custa de panículo adiposo, sem cicatrizes, retrações ou abaulamentos, flácido, ruídos hidroaéreos presentes. Timpânico à percussão, espaço de Traube livre. Doloroso à palpação profunda em hipocôndrio direito, sem sinais de irritação

Figura 1. A. Lesões cutâneas iniciais. **B.** Edema infiltrativo visto à admissão. **C.** Escoriações em braço após insuflação de manguito. **D.** Remissão do rash cutâneo após 7 dias de tratamento.



peritoneal. Sinal de Murphy negativo. Fígado palpável a 3 cm de rebordo costal direito, de borda romba e superfície lisa, sem nodulações palpáveis. Exame físico neurológico sem alterações.

Aos exames complementares observou-se anemia normocrômica e normocítica (Hb 9,2) hipoproliferativa (reticulócitos 2,3%) com ferritina normal 110,9 (13 a 150 ng/mL) e índice de saturação de transferrina baixo: 14% (VR 15-50%), LDH aumentado: 607 (VR 135-214), porém haptoglobina normal e COOMBS negativo, ácido fólico (11,19) e Vitamina B12 (308) dentro dos valores de normalidade. Além disso, leucocitose com eosinofilia [Leucograma 27010; Eosinófilos 16% (VR 0-4%)], enzimas canaliculares e hepáticas aumentadas (FA 278; GGT 293; TGP 197; TGO 85), hipoalbuminemia (2,6 - VR: 3,5-5,2), PCR 0,38, calprotectina fecal 440mcg/g (VR < 50), IgE 226,8 (VR até 158) | C3 90 (87-200) | FAN não reagente, anti-DNA não reagente, C4 consumido < 8 (VR 19 a 52), ANCA-P reagente (1:80), anti-músculo liso negativo, anti-mitocôndria não reagente. Sorologias virais não reagentes. No momento da alta hospitalar, apresentava melhora da anemia (Hb 11,2), queda importante do leucograma bem como da eosinofilia (9.830; 2% eosinófilos).

Foram realizados exames de imagem como colangioressonância, que apresentou leve esplenomegalia homogênea, pequena quantidade de líquido livre peritoneal no abdome superior, em volume inespecífico; e enterografia por ressonância magnética exibindo espessamento parietal circunferencial e segmentar de alças do jejuno proximal situadas no hipocôndrio esquerdo, apresentando redução da motilidade, baixo sinal em T2 e restrição à difusão, com realce preservado pelo contraste, cujo aspecto sugere processo inflamatório de aspecto crônico. Diante do acometimento de jejuno, interroga-se o diagnóstico prévio de retocolite ulcerativa, sendo necessário mais exames complementares para diagnóstico definitivo.

Diante de eosinofilia, associada à rash cutâneo generalizado infiltrativo, hepatoesplenomegalia e

elevação de transaminases e enzimas canaliculares, suspeitou-se de reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), logo, optado por iniciar corticoterapia sistêmica (prednisona 60 mg/dia, equivalente a 1mg/kg), evoluindo com melhora completa do edema infiltrativo (Figura 1D) e perda ponderal significativa (cerca de 8 kg em 7 dias). Após alta hospitalar foi realizado desmame de corticoterapia semanalmente a nível ambulatorial, com remissão completa do rash cutâneo, assim como dos sintomas gastrointestinais, mantendo ritmo intestinal regular, com dejeções sem sangue ou muco.

Além disso, optou-se por repetir exames endoscópicos com novas biópsias para confirmação diagnóstica entre doença inflamatória intestinal (Doença de Crohn x Retocolite Ulcerativa) e/ou outros diagnósticos diferenciais e assim iniciar tratamento de manutenção específico.

Discussão

A prevalência de DRESS é estimada entre 0,9 a 2 casos por 100.000 pessoas por ano. Entretanto, a prevalência pode chegar a 1 caso a cada 1000 exposições a drogas de alto risco como os anticonvulsivantes, sulfonamidas, alopurinol, antituberculostáticos e vancomicina.²⁻³ A patogênese da síndrome não é bem definida, suportando 2 hipóteses: resposta imune específica à droga, com ativação de células T CD4+ e CD8+ que produzem fatores inflamatórios como TNF alfa e IFN gamma;⁴ e reativação de vírus da família Herpesviridae, que está associado a 75% dos casos de DRESS.⁵

A fase de latência entre o uso da medicação e o início dos sintomas pode durar entre 1 a 8 semanas.⁶

As alterações cutâneas são as mais características da síndrome e o edema facial está presente em cerca de 70% dos casos. A maioria dos pacientes (80%) apresenta acometimento acima de 50% da superfície corporal de forma simétrica.⁷

Os sinais clínicos e laboratoriais associados são: febre, linfadenopatia, anormalidades

hematológicas: eosinofilia acima de 700 microL, leucocitose, linfocitose com atipia, neutrofilia, monocitose; e anormalidade laboratorial ou clínica envolvendo qualquer órgão visceral.⁸

O fígado é o órgão mais comumente afetado pela síndrome.⁹ As alterações nos testes de função hepática são geralmente leves e transitórias, com padrão colestático sendo o mais prevalente (37%), seguido do padrão misto (27%). Em torno de 50% dos casos há aumento de até 10x no valor das enzimas hepáticas.¹⁰

A identificação e a suspensão da medicação causadora é a conduta principal no tratamento da síndrome de DRESS. Para casos leves sem acometimento de órgãos ou apenas alteração de enzimas hepáticas em até 03x o limite superior da normalidade, o tratamento pode ser realizado com o uso de corticoide tópico de alta potência para inflamação ou prurido cutâneo. Em casos graves com envolvimento de órgãos, principalmente pulmão e rim, a primeira linha de tratamento é o corticoide sistêmico na dose de 0,5-1mg/kg, com desmame lento a partir de 8 a 12 semanas para evitar recidivas.¹¹ O benefício do uso de corticoide sistêmico no acometimento grave isolado do fígado não é bem definido. Pacientes que se apresentam com insuficiência hepática aguda (coagulopatia, encefalopatia hepática), devem ser encaminhados prontamente para um centro de transplante hepático.¹²

Conclusão

Reações a drogas são situações frequentes e potencialmente graves. O reconhecimento precoce da síndrome de DRESS é essencial devido à sua alta morbidade e necessidade de suspensão da droga o mais breve possível.

O diagnóstico da doença inflamatória intestinal deve ser baseado na história clínica compatível, exames laboratoriais, endoscópicos e biópsias. Dessa forma, para o tratamento adequado dessa paciente, é ainda necessário realizar um novo exame endoscópico para reavaliação do diagnóstico definitivo.

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;15:250.
2. Wolfson AR, Zhou L, Li Y, Phadke NA, Chow OA, Blumenthal KG. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) Syndrome identified in the electronic health record allergy module. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(2):633. Epub 2018 Aug 31.
3. Knowles SR, Shapiro LE, Shear NH. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: incidence, prevention and management. *Drug Saf.* 1999;21(6):489.
4. Shiohara T, Mizukawa Y. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DiHS)/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): An update in 2019. *Allergol Int.* 2019;68(3):301. Epub 2019 Apr 16.
5. Picard D, Janela B, Descamps V, D'Incan M, Courville P, Jacquot S, Rogez S et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a multiorgan antiviral T cell response. *Sci Transl Med.* 2010;2(46):46ra62.
6. Soria A, Bernier C, Veyrac G, Barbaud A, Puymirat E, Milpied B. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms may occur within 2 weeks of drug exposure: A retrospective study. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(3):606. Epub 2019 Sep 25.
7. Kardaun SH, Sekula P, Valeyrie-Allanore L, Liss Y, Chu CY, Creamer D, et al. RegiSCAR study group. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. *Br J Dermatol.* 2013;169(5):1071.
8. Kridin K, Brüggen MC, Walsh S, Bensaid B, Ranki A, Oppel E, Mey, et al. Management and treatment outcome of DRESS patients in Europe: An international multicentre retrospective study of 141 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2023;37(4):753. Epub 2022 Dec 19.
9. Wu X, Yang F, Chen S, Xiong H, Zhu Q, Gao X et al. Clinical, viral and genetic characteristics of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) in Shanghai, China. *Acta Derm Venereol.* 2018;98(4):401.
10. Lin IC, Yang HC, Strong C, Yang CW, Cho YT, Chen KL et al. Liver injury in patients with DRESS: A clinical study of 72 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2015 Jun;72(6):984-91. Epub 2015 Mar 20.
11. Shiohara T, Kano Y, Hirahara K, Aoyama Y. Prediction and management of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2017;13(7):701. Epub 2017 Mar 1.
12. BggIchai P, Laurent-Bellue A, Saliba F, Moreau D, Besch C, Francoz C et al. Acute liver failure/injury related to Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms: Outcomes and prognostic factors. *Transplantation* 2017;101(8):1830.