

**SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICA SECUNDÁRIA À SÍNDROME DRESS
RELACIONADA AO USO DE ANTICONVULSIVANTE: UM RELATO DE CASO**

**HEMOPHAGOCYTIC SYNDROME SECONDARY TO ANTICONVULSANT-
RELATED DRESS SYNDROME: A CASE REPORT**

**SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO SECUNDARIO A SÍNDROME DRESS
RELACIONADO CON ANTICONVULSIVOS: REPORTE DE UN CASO**



10.56238/MedCientifica-072

Caroline Cristina de Melo

Graduada em Medicina

Instituição: Hospital de Base da Faculdade de Medicina de São Jose do Rio Preto (FAMERP)

E-mail: carolinec.melo@hotmail.com

Bianca Vieira Albanese

Graduada em Medicina

Instituição: Hospital de Base da Faculdade de Medicina de São Jose do Rio Preto (FAMERP)

E-mail: biancavalbanese@gmail.com

Lucas Ferreira Borges

Graduado em Medicina

Instituição: Hospital de Base da Faculdade de Medicina de São Jose do Rio Preto (FAMERP)

E-mail: lborges101@gmail.com

Ana Luara Barcelos Silva

Graduado em Medicina

Instituição: Hospital de Base da Faculdade de Medicina de São Jose do Rio Preto (FAMERP)

E-mail: ana.barcelos27@gmail.com

Francesco Carlo Maronese

Instituição: Hospital de Base da Faculdade de Medicina de São Jose do Rio Preto (FAMERP)

E-mail: francesco.2000@hotmail.com

Marcos Donisete Granado Júnior

Instituição: Hospital de Base da Faculdade de Medicina de São Jose do Rio Preto (FAMERP)

E-mail: mdgranado27@gmail.com

RESUMO

A Síndrome DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic) é uma reação adversa grave, podendo apresentar acometimento multivisceral importante. A ativação imunológica exacerbada que ocorre na síndrome DRESS pode desencadear a síndrome hemofagocítica, gerando uma inflamação sistêmica intensa com evolução clínica desfavorável e potencialmente fatal. A associação entre síndrome hemofagocítica e a DRESS é rara, contudo, o reconhecimento precoce dos sinais e sintomas



é fundamental para a realização do diagnóstico e tratamento oportunos, reduzido a probabilidade de desfechos adversos e aumentando as chances de sucesso terapêutico.

Palavras-chave: Síndrome Hemofagocítica. Síndrome DRESS. Eosinofilia.

ABSTRACT

DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Inflammation) is a serious adverse reaction that can present with significant multivisceral involvement. The exacerbated immune activation that occurs in DRESS syndrome can trigger hemophagocytic syndrome, generating intense systemic inflammation with unfavorable and potentially fatal clinical evolution. The association between hemophagocytic syndrome and DRESS is rare; however, early recognition of signs and symptoms is fundamental for timely diagnosis and treatment, reducing the likelihood of adverse outcomes and increasing the chances of therapeutic success.

Keywords: Hemophagocytic Syndrome. DRESS Syndrome. Eosinophilia.

RESUMEN

El síndrome DRESS (Reacción a Medicamentos con Eosinofilia e Inflamación Sistémica) es una reacción adversa grave que puede presentarse con afectación multivisceral significativa. La activación inmunitaria exacerbada que se produce en el síndrome DRESS puede desencadenar un síndrome hemofagocítico, generando una inflamación sistémica intensa con una evolución clínica desfavorable y potencialmente mortal. La asociación entre el síndrome hemofagocítico y el síndrome DRESS es poco frecuente; sin embargo, el reconocimiento temprano de los signos y síntomas es fundamental para el diagnóstico y tratamiento oportunos, lo que reduce la probabilidad de resultados adversos y aumenta las probabilidades de éxito terapéutico.

Palabras clave: Síndrome Hemofagocítico. Síndrome DRESS. Eosinofilia.



1 INTRODUÇÃO

A Síndrome DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic), também conhecida como síndrome de hipersensibilidade sistêmica a droga (SHD), é uma reação medicamentosa grave caracterizada por erupção cutânea associada a envolvimento multivisceral, linfadenopatia, eosinofilia. Em geral, a reação adversa ocorre após o primeiro contato com o fármaco, iniciando-se entre 2 semanas a 2 meses após a sua introdução. A ativação imunológica exacerbada observada na síndrome DRESS pode, em casos raros, desencadear hiperativação de linfócitos T e macrófagos, resultando em hiperinflamação sistêmica e possível evolução para síndrome hemofagocítica. A associação entre síndrome DRESS e síndrome hemofagocítica é considerada um marcador de gravidade e está relacionada ao aumento de morbidade e mortalidade, causando disfunções orgânicas graves e potencialmente fatais.

2 OBJETIVO

Este artigo tem como objetivo relatar o caso clínico de um paciente masculino, previamente saudável, cuja história clínica e exames laboratoriais evidenciaram síndrome hemofagocítica secundária a uma reação medicamentosa grave após o início de anticonvulsivante, além de discutir o diagnóstico, a terapêutica adotada e o desfecho clínico.

3 METODOLOGIA

As informações foram obtidas através de revisão de prontuário eletrônico e por entrevistas realizadas com o paciente.

4 RELATO DE CASO

Paciente masculino, 35 anos, estava há 30 dias em instituição para tratamento de dependência de álcool e substâncias psicoativas, sendo iniciado o uso de Ácido valproico. Evoluiu, nos quatro dias anteriores à admissão hospitalar, com astenia, inapetência, icterícia, dor abdominal difusa e oligúria. Negou febre, sintomas gastrintestinais, respiratórios, alterações neurológicas e alterações cutâneas. Negou colúria, acolia fecal, bem como viagens recentes e exposição à água contaminada ou de enchestes. Foi encaminhado para hospital terciário de referência e na admissão encontrava-se estável hemodinamicamente, sinais vitais dentro da normalidade, presença de icterícia ++++/4+, orientado em tempo e espaço, ausculta cardíaca e pulmonar sem alterações e presença de dor abdominal discreta em hipocôndrio direito com fígado palpável há dois centímetros do rebordo costal direito, baço não palpável, ruído hidroaéreo presente e sem outras alterações. Nos exames laboratoriais admissionais, paciente apresentava disfunção renal (creatinina sérica: 18,2; Ureia sérica: 225); colestase hepática (Bilirrubinas totais: 41,3, bilirrubina direta: 27,4 e bilirrubina indireta: 13,9; TGO: 136; TGP: 136;



INR: 1,03; albumina: 3,1; fosfatase alcalina: 343; GAMAGT: 836); distúrbios hematológicos (Hb: 9,9/ VCM: 74/ HCM: 28/ Leucocitos: 9.640/ eosinófilos: 400/ plaquetas: 139.000); amilase: 102; lipase: 46; Sorologias: HIV e sífilis (FTABS e VDRL): não reagentes, HbsAg: não reagente, Anti-Hbc: não reagente, Anti-Hbs: reagente (vacinação prévia); Anti-HCV: não reagente, hepatite A IgG: reagente e IgM: não reagente; Epstein Baar: IgM não reagente; Toxoplasmose: IgG reagente e IgM não reagente; HTLV I e II: Não reagente; Citomegalovírus: IgG reagente e IgM não reagente; Leptospirose IgM: não reagente; Varicela Zoster: IgM não reagente e IgG reagente; RT-PCR para dengue, chikungunya e zika vírus: não reagentes; Proteína C reativa: 2,02; Ácido úrico: 9,7; cálcio corrigido: 8,02; fosforo sérico: 7,8; potássio sérico: 6,7; sódio sérico: 113; ferritina: 6.866; ferro sérico: 288; Lítio sérico: 0,1; Anticorpo anti LKM: não reagente, anticorpo antimusculo liso: não reagente; teste de Coombs direto: negativo; Lactato Desidrogenase: 492; PTH: 30,7. A colangiorrressonancia mostrou sinais de hepatite aguda; Bile espessa nas vias biliares e vesícula sugerindo discreta colestase associada ao processo inflamatório e discreto aumento do calibre do colédoco e vias biliares; Rins globosos com aspecto de nefropatia aguda e pequeno derrame pleural bilateral.

Devido alterações significativas nos exames da admissão, paciente foi encaminhado para Unidade de Terapia Intensiva, onde foi avaliado pela equipe da nefrologia, que indicou a realização de hemodiálise intermitente. Durante os dias seguintes, paciente evoluiu com picos diários de febre > 38,5°C, bem como piora em exames laboratoriais, tais como: Bilirrubinas totais: 62,1; bilirrubina direta: 39,3; bilirrubina indireta: 22,8; ferritina: 17.857; Triglicérides: 476; fosfatase alcalina: 773; gamaGT:1661; albumina: 2,1; Hb: 7,4; Leucocitos: 8.340; eosinófilos: 2.080; plaquetas 170.000; Proteína C reativa: 2,55; Hemoculturas (2 amostras): negativas; Urocultura: negativa. Paciente apresentou HScore com pontuação: 189 pontos - Probabilidade de Hemofagocítica de 70-80% e RegiSCAR DRESS: 6 pontos – diagnóstico definitivo. Paciente manteve-se estável hemodinamicamente e com sinais vitais dentro da normalidade, apesar da piora vista em exames laboratoriais. Para complementar investigação diagnóstica, foi realizado mielograma, a qual apresentou medula óssea hiper celular com eosinofilia, plasmocitose discreta e não foram encontradas figuras de hemofagocitose. Visto história clínica, exames laboratoriais, HScore: 189 pontos e RegiScar: 6 pontos, foi aventado a hipótese diagnóstica de Síndrome Hemofagocítica secundária a síndrome DRESS relacionado ao uso de anticonvulsivante (ácido valpróico) de início recente. Portanto, foi iniciado tratamento com prednisona 1mg/kg/dia. Após 10 dias do uso do corticoide, paciente evoluiu com gradativa melhora clínica e laboratorial, tais como: Bilirrubinas totais: 8,3; bilirrubina direta: 5,2; bilirrubina indireta: 2,1; triglicérides: 65; creatinina: 1,7; ureia 50; hemograma: Hb 8,0; leucócitos: 9.870; eosinófilos: 20; plaquetas 230.000; ferritina: 4.211; Albumina: 3,5. Contudo, após este período, paciente apresentou episódios subfebris associado ao aumento laboratorial de transaminases hepáticas (AST/ALT), fosfatase alcalina e GAMAGT. Sendo assim, foi realizado



pesquisa para doenças infecciosas oportunistas e encontrado PCR para citomegalovírus com 73.000 UI/mL. Devido reativação de citomegalovírus após início de prednisona, foi iniciado tratamento com ganciclovir endovenoso. Atualmente, paciente encontra-se em unidade de enfermaria, sob vigilância renal e hepática diárias, evoluindo com importante melhora clínica, laboratorial, sem necessidade dialítica, com desmame gradual de prednisona e finalizando tratamento para reativação de citomegalovírus. Ademais, apresenta programação de alta hospitalar para os próximos dias com continuidade do cuidado em retornos ambulatoriais.

5 DISCUSSÃO

A reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) é uma reação adversa grave e potencialmente fatal, com taxa de mortalidade que varia de 2% a 10%, sendo considerado uma urgência dermatológica. Estima-se que o DRESS ocorra em 0,9 a 2 por 100.000 pacientes/ano e as principais medicações relacionadas ao DRESS incluem: anticonvulsivantes aromáticos (fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, lamotrigina); sulfonamidas; AINE; antibióticos; alopurinol e os antirretrovirais. O mecanismo fisiopatológico ainda não é exatamente conhecido, contudo, há três componentes essenciais: I) Presença de suscetibilidade genética (HLA); II) **Presença de alterações nas vias do metabolismo de fármacos**; III) Presença da reativação do vírus da família Herpesviridae, podendo ocorrer em até 75% dos pacientes. A apresentação clínica é caracterizada por acometimento cutâneo, (exantema morbiliforme com progressão cefalocaudal, evoluindo para lesões purpúricas e descamativas), hepatites e insuficiência hepática (lesão hepática é a manifestação visceral mais comum de DRESS e a principal causa de óbito), pneumonia intersticial linfocítica, pleurite, nefrite intersticial, hematúria, proteinúria, insuficiência renal, cardite (complicação grave e com fator prognóstico ruim), neuropatia periférica, eosinofilia, linfocitose com atipia, febre e linfonodomegalia. O critério diagnóstico mais utilizado é o RegiSCAR: Febre $>38,5^{\circ}\text{C}$, Gânglios linfáticos aumentados em pelo menos duas áreas diferentes do corpo, Eosinofilia, Linfócitos atípicos, envolvimento cutâneo, envolvimento de órgãos, resolução >15 dias. Pontuação 2-3: casos prováveis; pontuação 4-5: casos possíveis; pontuação > 5 : diagnóstico definitivo. O reconhecimento precoce, bem como a suspensão imediata da medicação causal são fundamentais para resposta clínica e terapêutica na DRESS. Nos casos mais leves, pode-se considerar corticoides tópicos e anti-histamínicos. Já nos casos mais graves, com acometimento multivisceral importante, pode-se considerar o uso de corticoide sistêmico até melhora clínica e a normalização laboratorial, com redução da dose nas 8 a 12 semanas seguintes, para evitar recaídas.

A **síndrome hemofagocítica (SHF)** é caracterizada por uma inflamação excessiva decorrente de uma falha nos mecanismos reguladores normais de macrófagos e linfócitos, ocasionando danos teciduais devido a ativação imunológica não controlada. A hemofagocitose é caracterizada pela



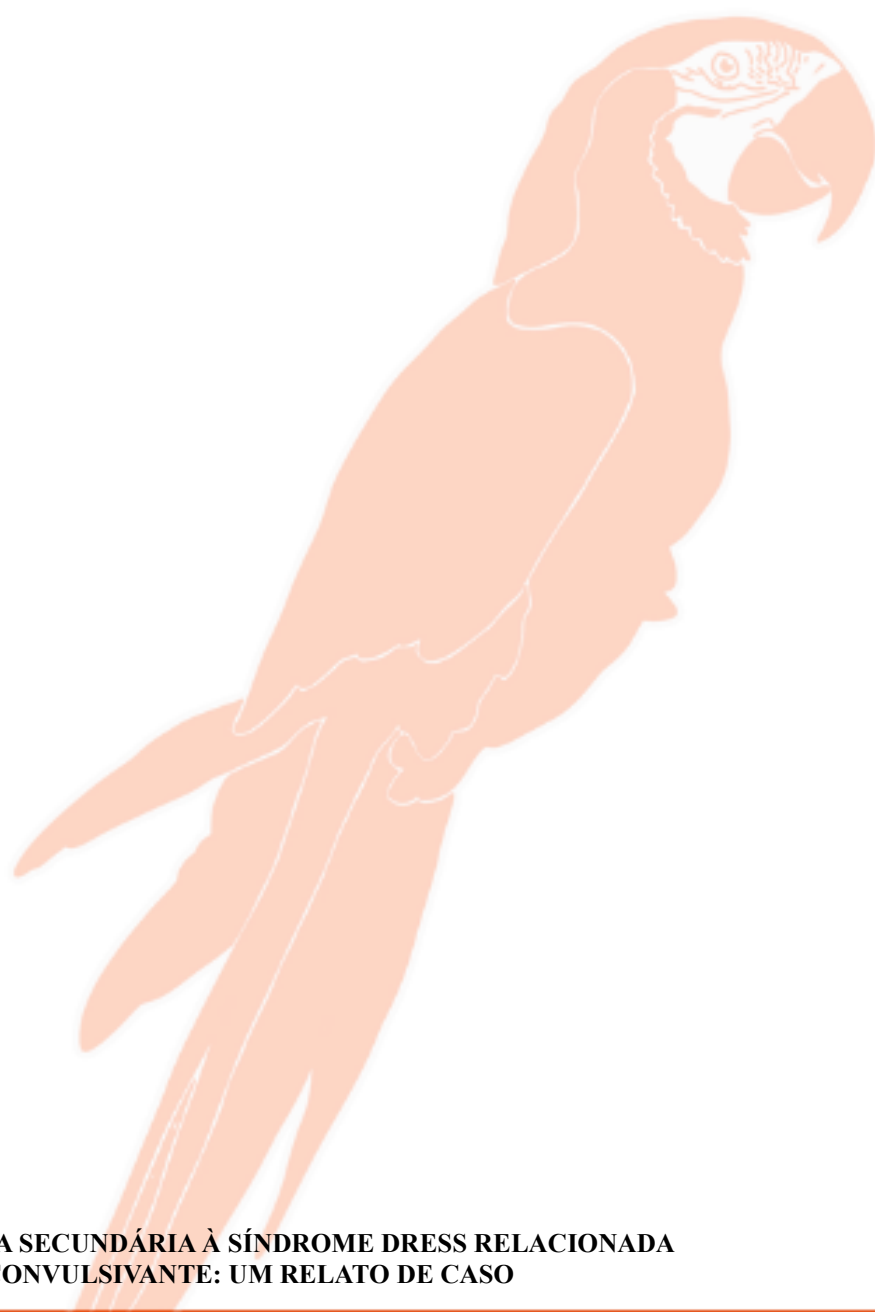
presença de glóbulos vermelhos, plaquetas, glóbulos brancos ou fragmentos dessas células, dentro do citoplasma de macrófagos ocasionando citopenias, contudo, a hemofagocitose isoladamente não é patognomônica nem necessária para o diagnóstico. A SHF pode estar relacionada com infecção (EBV, citomegalovírus, vírus da varicela zoster), câncer (sobretudo linfomas), distúrbio reumatológico (artrite idiopática juvenil sistêmica, doença de sjogren, vasculites, lúpus eritematosos sistêmicos) ou uma alteração na homeostase. As manifestações clínicas e laboratoriais, incluem: hepatite com transaminases elevadas, febre, esplenomegalia, encefalite, lactato desidrogenase (LDH) e bilirrubinas aumentadas, elevação de D-dímero e triglicerídeos, hipofibrinogenemia, distúrbios hematológicos, aumento exacerbado de ferritina, presença de hemofagocitose na medula óssea ou em outros tecidos. O diagnóstico pode ser feito pelos critérios HLA-2024, sendo estabelecido o diagnóstico na presença de pelo menos 5 dos 8 critérios: 1) febre $> 38,5^{\circ}\text{C}$; 2) esplenomegalia; 3) citopenias (dois ou mais dos seguintes: Hb < 9 g/dL, plaquetas < 100.000 , neutrófilos < 1.000); 4) triglicérides > 265 mg/dL e/ou fibrinogênio < 150 mg/dL; 5) ferritina > 500 g/mL; 6) CD25 solúvel > 2.400 u/mL; 7) presença de hemofagocitose na medula óssea ou em outros tecidos. O Hscore foi desenvolvido em 2014 para avaliar síndrome hemofagocítica secundária em adultos e apresenta os seguintes critérios: febre, organomegalia, imunossupressão, aumento de ferritina sérica, elevação de triglicérides e AST, fibrinogênio baixo, citopenias e hemofagocitose na medula óssea ou em outros tecidos. O escore total varia entre 0 e 337. Um ponto de corte de 169 oferece boa sensibilidade e especificidade, classificando corretamente cerca de 90% dos casos. No caso relatado, nos critérios HLA-2024, o paciente apresentou pontuação em 4 itens dos 8 totais, bem como, Hscore com pontuação: 189 pontos com Probabilidade de Hemofagocítica de 70-80%. O tratamento da SHF é estratificado de acordo com o quadro clínico do paciente e leva em consideração o fator desencadeante (infecção, doença neoplásica, doenças autoimunes). Nos pacientes estáveis, recomenda-se o tratamento da doença subjacente. Nos casos graves ou com deterioração clínica, pode-se usar corticoides em altas doses (prednisona, metilprednisona, dexametasona) associados ao etoposídeo. Nos casos com acometimento de sistema nervoso central é utilizado Etoposídeo, metotrexato intratecal e preferivelmente dexametasona (atravessa barreira hematoencefálica).

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O caso relatado evidencia a importância do conhecimento clínico e teórico sobre as associações entre síndromes raras, como a síndrome hemofagocítica relacionada à síndrome DRESS. A suspeita clínica, o diagnóstico precoce e o tratamento oportuno são fundamentais para melhores desfechos clínicos, uma vez que essas condições associadas apresentam maior probabilidade de evolução desfavorável e, por vezes, fatal. Ressalta-se que, no caso relatado, tanto o diagnóstico quanto o



tratamento foram realizados em momento oportuno, contribuindo para a melhora do quadro clínico e o sucesso terapêutico do paciente.





REFERÊNCIAS

1. Manual do residente de Clínica Médica 3º edição – Seção 21: Alergia e Imunologia, capítulo 213: Reações Adversas a drogas
2. Síndrome Hemofagocítica – Uma abordagem para o tratamento. Revista Indiana de Medicina de Cuidados Críticos. 2019 Set;23(Supl 3):S191–S196. doi: 10.5005/jp-journals-10071-23251
3. UpToDate. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prognosis-of-hemophagocytic-lymphohistiocytosis?search=sindrome%20hemofagocitica&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2
4. UpToDate. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/drug-reaction-with-eosinophilia-and-systemic-symptoms-dress?search=sindrome%20dress&source=search_result&selectedTitle=1~127&usage_type=default&display_rank=1
5. UpToDate. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-hemophagocytic-lymphohistiocytosis?search=sindrome%20hemofagocitica&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1

