CASO CLÍNICO / *CLINICAL CASE*

Síndrome de hipersensibilidade à sulfassalazina associada a infecção por Citomegalovírus

/ **Dias P.***
Interno do Internato Complementar de Medicina Interna

/ **Silva N.**
Interno do Internato Complementar de Medicina Interna

/ **Parente F.**
Assistente Graduado de Medicina Interna

/ **Alexandrino M. B.**
Chefe de Serviço de Medicina Interna

/ **Moura J. J.**
Director do Serviço de Medicina 2 dos HUC e Professor da Faculdade de Medicina

Serviço de Medicina 2 dos Hospitais da Universidade de Coimbra
(Director: Prof. J. J. Moura)

* Autor correspondente:
Dra. Patrícia Dias, Serviço de Medicina 2 dos HUC
Tel: 239400438
E-mail: patdias@netcabo.pt

/ **Resumo**

A síndrome de hipersensibilidade a drogas, ou síndrome DRESS (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*), é uma reacção idiossincrásica grave associada a fármacos, de patogenia mal definida, caracterizada por febre, exantema e envolvimento de órgãos internos. Recentemente, foi proposta a participação das infecções virusais na patogénese desta entidade.

Neste contexto, descrevemos o caso de uma doente do sexo feminino, de 25 anos, que, cerca de 3 semanas após iniciar sulfassalazina, desenvolveu uma síndrome febril e, posteriormente, exantema eritematopapulovesiculoso generalizado, associado a edema da face, adenopatias cervicais, elevação das enzimas hepáticas e alterações hematológicas, com leucocitose, eosinofilia e linfócitos atípicos. A radiografia do tórax era normal, as hemoculturas negativas e as serologias para HAV, HBV, HCV, Micoplasma, Clamídea, *Coxiella*, *Borrelia*, *Brucella*, Parvovírus B19, HSV, HIV e EBV negativas para infecção recente. A serologia para CMV mostrou títulos elevados de IgG anti-CMV e positividade para IgM.

Sugere-se, à semelhança do que tem sido descrito para outros vírus, uma associação entre a síndrome de hipersensibilidade a drogas e a infecção por CMV.

/ ***Abstract***

The drug hypersensitivity syndrome, or DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms), is a serious idiosyncratic reaction associated with drugs, with poorly defined pathogenesis, characterized by fever, skin eruption and involvement of internal organs. A role for viral infection in the pathogenesis of this reaction has recently been proposed.

In this context, we describe the case of a 25 year-old woman who, about 3 weeks after initiating therapy with sulfasalazine, developed fever and, later, erythrodermic rash with papules and vesicles associated with facial edema, cervical lymphadenopathy, elevated hepatic enzymes and hematologic abnormalities, with leucocytosis, eosinophilia and atypical lymphocytes. The chest x-ray was normal, blood cultures were negative and serology for HAV, HBV, HCV, Mycoplasm, Chlamydea, Coxiella, Borrelia, Brucella, Parvovirus B19, HSV, HIV and EBV was negative for recent infection. CMV serology showed high titles of IgG and positive IgM.

We suggest an association between the drug hypersensitivity syndrome and CMV infection, as has been described for other viruses.



/ Introdução

A síndrome de hipersensibilidade a drogas é uma reacção idiossincrásica potencialmente grave associada à terapêutica farmacológica, constituindo uma entidade definida, distinta das reacções exantemáticas isoladas a drogas, e caracterizada pela associação de febre, exantema e envolvimento de órgãos internos.[1]

Esta síndrome tem vindo, ao longo do tempo, a ser referida por inúmeros nomes, desde síndrome das sulfonas, síndrome dos anticonvulsivantes, síndrome de hipersensibilidade às sulfonamidas e outros, de acordo com o fármaco implicado, até ao acrónimo recentemente proposto de DRESS (drug rash/reaction with eosinophilia and systemic symptoms), mais sugestivo da natureza multissistémica deste tipo de reacção a drogas.[2] Os órgãos e sistemas mais frequentemente envolvidos são a pele, o fígado e o sistema hematológico.

A etiopatogenia da síndrome não está ainda bem definida mas evidências clínico-laboratoriais sugerem um papel importante para as infecções virais na patogénese de algumas reacções cutâneas a drogas, nomeadamente do DRESS. De facto, a semelhança de algumas manifestações biológicas de DRESS, como a síndrome mononucleósica ou o envolvimento visceral, com as observadas durante infecções virais constitui um argumento a favor da participação de certos vírus no aparecimento deste tipo de reacção.[3,4]

/ Caso clínico

Doente do sexo feminino, de 25 anos de idade, natural e residente em Coimbra, empregada de armazém, seguida em consulta de Medicina por espondilartropatia seronegativa. Os restantes antecedentes pessoais, bem como os antecedentes familiares, são irrelevantes no contexto clínico.

Iniciou, cerca de 3 semanas após o início de terapêutica com sulfassalazina, um quadro de febre, seguido, 5 dias depois, do aparecimento de um exantema eritematopapular, ligeiramente pruriginoso, no tronco, região cervical e membros superiores. Recorreu ao Serviço de Urgência (SU) cerca de 1 semana após o início do quadro por persistência da febre, apesar da terapêutica com antipirético (paracetamol), e do exantema. Não referia tosse, expectoração, odinofagia ou outras queixas, nomeadamente respiratórias, gastrointestinais ou genito-urinárias; o exame objectivo não era relevante para

QUADRO I – EVOLUÇÃO DOS PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS

	26/6/02 1 sem	28/6/02 10 dias	30/6/02 12 dias	01/7/02 2 sem	22/7/02 1 mês
Leucócitos (G/l)	28,8	31,3	31,5	26,7	14,5
Neutrófilos segmentados (%)	32	-	36	39	35
Linfócitos (%)	50	-	45	43	49
Monócitos (%)	13	-	7	9	3
Eosinófilos (%)	2	-	7	8	12
Basófilos (%)	0	-	1	0	1
Outros (%)	2	-	4	1	0
Esfregaço Sangue Periférico	Freq. linfócitos activados	-	Linfócitos imaturos	Mts. linfócitos atípicos	Alguns linfócitos atípicos
G.V. (T/l)	4,47	4,39	4,31	4,08	4,16
Hgb (g/dl)	13,4	13,1	13,0	12,3	12,6
Plaquetas (G/l)	341	306	312	334	365

G.V. – glóbulos vermelhos / **Hgb** - hemoglobina

além da febre (temperatura axilar 38º,5C) e do exantema referido. Analiticamente, apresentava leucocitose (28,8 G/l) com linfocitose (50%) e frequentes linfócitos activados, elevação discreta das transaminases (cerca de 2 vezes o limite superior do normal), gama-GT, fosfatase alcalina e lactato desidrogenase (LDH).
A ecografia abdominal mostrou um baço de dimensões no limite superior da normalidade (13cm de maior diâmetro), sem outras alterações.
Nesta altura foi suspensa a sulfassalazina e proposto manter antipiréticos em SOS e vigilância.

Dois dias depois, a doente voltou ao SU por agravamento e extensão do exantema, com prurido, e persistência da febre. Apresentava-se febril (temperatura axilar 38ºC), com lesões eritematopapulovesiculosas na face, algumas em descamação, associadas a edema, e lesões eritematosas maculopapulares no restante tegumento, com padrão bilateral e simétricas; a mucosa labial apresentava lesões erosivo-crostosas. As restantes mucosas, incluindo a orofaríngea, não apresentavam lesões. Não eram aparentes lesões oculares.
A palpação das cadeias ganglionares superficiais revelou adenopatias latero-cervicais bilaterais infracentimétricas, móveis, ligeiramente dolorosas. A auscultação cardíaca era rítmica, sem sopros, com uma frequência cardíaca de 96 bpm, e a auscultação pulmonar era normal. O abdómen era indolor, sem massas ou organomegálias palpáveis. A tensão arterial era de 110/65 mmHg. Não apresentava outros edemas, para além do facial.
Laboratorialmente, verificou-se a persistência da leucocitose (31,3 G/l) e agravamento das alterações das enzimas de lesão hepática, pelo que a doente foi internada.
Dos restantes exames complementares de diagnóstico realizados salientam-se uma velocidade de sedimentação elevada (68 mm 1ªh), uma proteína C-reactiva de 9,8 mg/dl e uma discreta elevação das fracções $\alpha 2$ e β das proteínas plasmáticas. A análise sumária de urina tipo II e a telerradiografia do tórax não apresentavam alterações.
As culturas de sangue e urina foram negativas.
As serologias para Clamídea, *Coxiella*, *Borrelia*, *Brucella* (Rosa de Bengala), Micoplasma IgG e IgM, Parvovírus B19 IgG e IgM, hepatites A, B e C e VIH 1 e 2 foram negativas; a serologia para HSV 1 e 2 e EBV foi negativa para infecção recente. A serologia para CMV foi positiva, com títulos de IgG > 250 UI/ml (limiar > 15) e de IgM de 1,42 (limiar > 0,9).
Durante o internamento, e posta a hipótese de diagnóstico de síndrome de hipersensibilidade à sulfassalazina, iniciou-se corticoterapia tópica e sistémica (metilprednisolona, 32 mg id, per os, em doses decrescentes) e anti-histamínico, ocorrendo melhoria clínica progressiva, com apirexia ao fim de 3 dias e resolução do exantema, embora com dermatite exfoliativa residual. Verificou-se ainda melhoria laboratorial, com redução da contagem de leucócitos e de linfócitos atípicos e normalização das enzimas hepáticas e LDH ao fim de cerca de um mês

QUADRO II – EVOLUÇÃO DOS PARÂMETROS BIOQUÍMICOS SÉRICOS

	26/6/02 1 sem	28/6/02 10 dias	30/6/02 12 dias	01/7/02 2 sem	22/7/02 1 mês
Azoto ureico (mg/dl)	9	6	9	12	22
Creatinina (mg/dl)	0,9	0,8	0,8	0,8	0,7
TGP (U/l) N: 7-35	73	100	128	118	34
TGO (U/l) N:10-42	73	97	81	54	19
Fosfatase alcalina (U/l) N: 36-101	176	258	234	212	43
Gama-GT (U/l) N: 7-32	137	182	202	202	45
BRB total (mg/dl)	0,6	0,8	0,4	0,4	0,4
LDH (U/l) N: 230-460	1154	1350	1310	924	335
PCR (mg/dl) N: 0-1	9,8	4,9	3,0	-	-
VS (mm)	68	43	-	-	1
SACE (U/l) N: 8-52				50	

BRB – bilirrubina / N – valores normais

de evolução da doença.
Nos quadros I e II apresenta-se a evolução dos parâmetros laboratoriais hematológicos e bioquímicos séricos.
Nas semanas e meses seguintes a doente foi reavaliada clínico-laboratorialmente a intervalos regulares, monitorizando-se a evolução dos títulos de anticorpos anti-CMV, tendo as IgM negativado ao fim de cerca de 3 meses (quadro III).

/ Discussão

A instalação do quadro clínico de febre e reacção cutânea cerca de 3 semanas após a toma, pela primeira vez, de um fármaco reconhecidamente associado a reacções de hipersensibilidade, como a sulfassalazina, com atingimento sistémico, neste caso hepático e hematológico, é fortemente sugestiva da síndrome de hipersensibilidade a drogas.
A particularidade de se associar a infecção, ou reactivação de infecção, por CMV chama a atenção para as dificuldades diagnósticas e apoia a actual linha de investigação sobre o papel dos vírus na etiopatogenia destas reacções de hipersensibilidade.
A síndrome DRESS caracteriza-se pela tríade clínica de febre, atingimento cutâneo e envolvimento de órgãos internos e pelo início entre 2 a 6 semanas após a introdução, pela primeira vez, da droga implicada.[1] Apenas um número limitado de drogas está associado a este tipo de reacção, embora as reacções cutâneas isoladas, especialmente exantemas maculopapulares ou eritrodermias, sejam frequentes e associadas a numerosos fármacos.
De entre os fármacos associados à síndrome de hipersensibilidade a drogas podem referir-se alguns anticonvulsivantes, como a fenitoína, a carbamazepina, o fenobarbital e a lamotrigina, sulfonas, sulfamidas, trimetropim, minociclina, metronidazol, alopurinol,[1,3] antiretrovíricos, como a nevirapina, abacavir e efevirenz,[5,6,7,8] sendo a sulfassalazina também um dos fármacos relacionados com esta síndrome.[3,9]
A reacção de hipersensibilidade a drogas pode mimetizar outras doenças uma vez que as suas manifestações clínico-biológicas mais frequentes, como a síndrome mononucleósica, com febre, edema facial, exantema generalizado, linfadenopatia, hepatite, eosinofilia e linfócitos atípicos circulantes, são comuns a várias outras doenças infecciosas, inflamatórias, neoplásicas e outras, relacionadas ou não com a toma de fármacos. Tem, no entanto, algumas características distintivas, sendo facilmente reconhecida se for considerada. De facto, ocorre geralmente na primeira exposição ao fármaco envolvido, com um início retardado (2 a 6 semanas), com febre, seguida, alguns dias depois, de um rash cutâneo, frequentemente com linfadenopatia e faringite; manifestações sistémicas incluem hepatite, eosinofilia, linfocitose atípica, eventualmente nefrite, pneumonite, anemia hemolítica e alterações das imunoglobulinas séricas; mais raramente pode cursar com miosite, miocardite, meningite e tiroidite.[1,3]
A etiopatogenia permanece ainda, em grande medida, desconhecida. Sabe-se, no entanto, que a exposição à droga associada é, apesar de necessária, insuficiente: o que determina a ocorrência deste tipo de reacção é a combinação de um indivíduo susceptível com a exposição a uma droga implicada; a susceptibilidade pode ser

QUADRO III – EVOLUÇÃO DOS TÍTULOS DE ANTI - CMV (UI/ml)

		01/7/02 2 sem	22/7/02 1 mês	23/8/02 2 meses	30/9/02 3 meses
CMV	IgG (+ >15)	>250	>250	>250	>250
	IgM (+ >0,9)	1,42	1,37	1,15	0,79

conferida por factores intrínsecos, nomeadamente farmacogenéticos, ou extrínsecos, sendo as infecções e, particularmente, os vírus, factores potencialmente implicados.[1]
Como foi já referido, o papel das infecções virusais está actualmente a ser considerado no desenvolvimento de algumas reacções cutâneas relacionadas com drogas. A combinação ou interacção droga-vírus, provavelmente por estimulação ou desregulação do sistema imunitário, está associada a ocorrência aumentada de reacções cutâneas a fármacos em indivíduos com doenças virusais, por exemplo em indivíduos com infecção VIH.[1,3,6,7,8]
O clássico rash da ampicilina, que ocorre em até 95% dos doentes com mononucleose infecciosa sintomática medicados com este antibiótico, é um dos exemplos mais conhecidos desta interacção.
A associação da síndrome de hipersensibilidade a drogas com vírus da família dos herpesvírus está actualmente a ser estudada, havendo trabalhos com resultados sugestivos da existência de uma associação, por exemplo do vírus herpes humano 6 (HHV6) com a ocorrência de DRESS.[3] O CMV, outro membro desta família de vírus, foi recentemente também referido como agente potencialmente implicado no desenvolvimento da síndrome de hipersensibilidade, em pelo menos dois relatos de casos clínicos, para além do aqui descrito, um em associação a terapêutica com fenitoína[10] e outro com alopurinol[11]. O CMV é um dos agentes etiológicos que integram a lista de diagnóstico diferencial da mononucleose infecciosa, sendo a semelhança entre os quadros clínicos das duas entidades susceptível de gerar dificuldades diagnósticas mas sugestiva da participação etiológica destes agentes no aparecimento da síndrome DRESS, em indivíduos geneticamente predispostos.

/ Referências bibliográficas

1. Sullivan JR, Shear NH. The drug hypersensitivity syndrome. What is the pathogenesis? Arch Dermatol 2001;137:357-363
2. Sontheimer RD, Houpt K. DIDMOHS: a proposed consensus nomenclature for the drug-induced delayed multiorgan hypersensitivity syndrome. Arch Dermatol 1998;134:874-5
3. Descamps V, Valance A et al. Association of human herpes virus 6 infection with drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. Arch Dermatol 2001;137:301-304
4. Regnier S, Descamps V et al. Primo-infection à parvovirus B19 mimant un syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse. Ann Dermatol Venereol 2000 ;127 :505-6
5. Shuster J. Nevirapine therapy and DRESS syndrome. Hospital Pharmacy.2001;36(10):1036
6. Claudio GA, Martin AF et al. DRESS syndrome associated with nevirapine therapy. Arch Intern Med 2001;161:2501-2
7. Shuster J. Another case of DRESS syndrome associated with nevirapine. Hospital Pharmacy 2001;37(1):24
8. Shuster J. Hypersensitivity syndrome associated with efavirenz therapy. Hospital Pharmacy 2000;35(4):362
9. Queyrel V, Catteau B et al. DRESS syndrome à la sulfasalazine et à la carbamazépine : à propos de deux cas. Rev Méd Interne 2001 ;22 :582-6
10. Aihara M, Sugita Y et al. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome associated with reactivation of cytomegalovirus. Br J Dermatol 2001;144(6):1231-4
11. Arakawa M, Kakuto Y et al. Allopurinol hypersensitivity syndrome associated with systemic cytomegalovirus infection and systemic bacteremia. Intern Med 2001;40(4):331-5