

# SÍNDROME DE HIPERSENSIBILIDADE AOS ANTIEPILÉPTICOS NA CRIANÇA

Ana Ehrhardt PINHEIRO, Raquel FERREIRA, Gonçalo Cordeiro FERREIRA,  
Luís VARANDAS

## RESUMO

A Síndrome de Hipersensibilidade aos Antiepilépticos, ou DRESS (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*), é uma doença multissistémica rara, potencialmente fatal, que ocorre após exposição a antiepilépticos, principalmente aromáticos. A sintomatologia inclui a tríade clássica de febre, exantema e envolvimento de órgãos internos, 1-12 semanas após início da terapêutica.

Descreve-se o caso clínico de criança medicada com valproato de sódio por epilepsia, que quatro semanas após início de fenobarbital surge com febre e exantema maculopapular generalizado. Analiticamente destacava-se leucocitose, eosinofilia, proteína C reactiva elevada e alterações das provas hepáticas. Por suspeita de toxidermia suspendeu fenobarbital, com remissão lenta da sintomatologia.

O diagnóstico desta síndrome nem sempre é evidente, podendo ser confundido com doenças infecciosas, imunológicas e neoplásicas, mas deve ser excluído na presença da clínica característica e história de exposição aos fármacos.

## SUMMARY

### ANTICONVULSANT HYPERSENSITIVITY SYNDROME IN CHILDREN

Anticonvulsant hypersensitivity syndrome, or DRESS (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*), is a rare multisystem disorder, potentially fatal, that occurs after exposure to antiepileptic drugs, mainly aromatic ones. Clinically, this condition is recognized by the classic triad of fever, rash and internal organ involvement that usually develops 1 to 12 weeks after initiation of therapy.

We report a case of a child treated with sodium valproate for epilepsy that showed a febrile rash 4 weeks after being medicated with phenobarbital. Laboratory testing revealed leukocytosis with eosinophilia elevated C-reactive protein and liver enzymes. Phenobarbital was suspended, with slow full recovery.

This syndrome may mimic infectious, immunologic and neoplastic conditions, which may delay the correct diagnosis, but must be excluded in the presence of characteristic clinical features and drug exposition.

A.E.P., R.F., G.C.F., L.V.: Unidade de Infeciologia. Hospital Dona Estefânia. Lisboa

© 2010 CELOM

## INTRODUÇÃO

A Síndrome de Hipersensibilidade aos Antiepilépticos (SHAE), é uma doença multissistémica pouco comum e potencialmente fatal, classicamente descrita após exposição aos antiepilépticos aromáticos, sendo a fenitoína, a carbamazepina e o fenobarbital os mais frequentemente envolvidos<sup>1-5</sup>. A incidência encontrada na literatura varia entre 1 a 10 em cada 10.000 novas exposições a esses fármacos<sup>1-11</sup>. Nos últimos anos tem sido utilizado também o acrónimo DRESS (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*), para denominar este tipo de reacção idiossincrática retardada que, apesar de ser geralmente devida a anti-epilépticos, também pode estar associada a outros fármacos, nomeadamente antibióticos<sup>5,8,11,12</sup>.

Embora tenha sido descrita pela primeira vez em 1950<sup>2</sup>, os seus mecanismos ainda não estão completamente esclarecidos<sup>9,10</sup>. Pensa-se que exista uma susceptibilidade genética, e na sua origem parece estar uma reacção imunológica, mediada pela acumulação de metabolitos tóxicos dos antiepilépticos aromáticos<sup>5,10</sup>. É independente do sexo, idade, dose e concentração do medicamento<sup>2,3,5</sup>. Alguns casos estão associados a défice da epóxido hidrolase<sup>4,10,12</sup>, e têm sido apontados como desencadeantes alguns vírus (HHV6 e CMV)<sup>3,8</sup>.

A sintomatologia, cutânea e sistémica, é variada mas caracteriza-se essencialmente pela tríade clássica de febre, exantema e envolvimento de órgãos internos<sup>1-12</sup>. Geralmente inicia-se por febre nas primeiras quatro semanas após a criança ter iniciado a terapêutica, podendo no entanto apresentar-se tardiamente (até às 8-12 semanas)<sup>1-4</sup>. O órgão interno mais frequentemente envolvido é o fígado, estando descrito também envolvimento renal, pulmonar, cardíaco, do SNC e da tiróide<sup>3,11,12</sup>. Hematologicamente

é comum a ocorrência de leucocitose com linfócitos atípicos e eosinofilia<sup>3,5</sup>.

O diagnóstico muitas vezes não é evidente, podendo até ser confundido com doenças infecciosas, imunológicas e neoplásicas<sup>3,4</sup>. A terapêutica representa um verdadeiro dilema, mas a suspensão rápida do fármaco é considerada a medida mais importante<sup>1-12</sup>.

## CASO CLÍNICO

Criança do sexo masculino, seis anos de idade, raça branca, com atraso global do desenvolvimento e epilepsia, medicada habitualmente com valproato de sódio. Quatro semanas após ter iniciado fenobarbital por mau controlo das crises convulsivas, surgiu febre, interpretada no contexto de amigdalite. Foi medicado com claritromicina, terapêutica que já tinha sido prescrita em outras ocasiões. Dois dias depois, por aparecimento de exantema maculopapular, foi observado no serviço de urgência hospitalar.

Ao exame objectivo apresentava alterações cutâneas (exantema maculo-papular generalizado (figura 1), com atingimento das palmas das mãos e plantas dos pés, áreas de confluência na face, lesões em alvo, algumas lesões petequiais e uma pequena lesão bolhosa na face anterior do pénis), da orofaringe (enanema, queilite e úlceras aftosas) e linfadenopatias (cervicais e inguinais). Analiticamente destacava-se leucocitose com neutrofilia, eosinofilia, pleomorfismo acentuado das células mononucleadas, com muitos linfócitos estimulados, PCR elevada e alterações das provas hepáticas (Quadro 1).

Por suspeita de toxidermia ao fenobarbital suspendeu esse fármaco logo no segundo dia de internamento e iniciou clonazepam, tendo sido colocadas as hipóteses de eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, síndro-

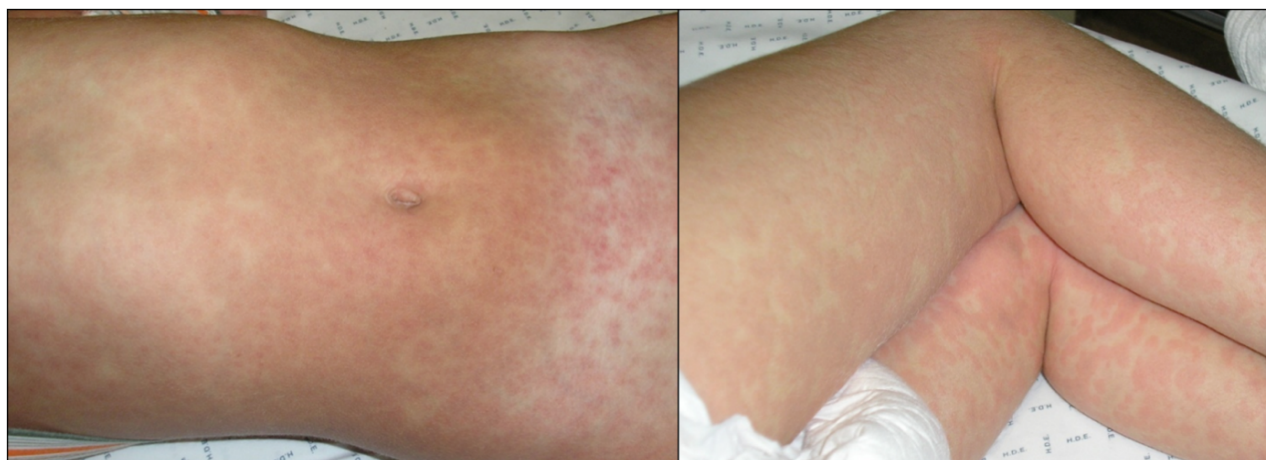


Fig. 1 – Imagens do exantema máculo-papular, à entrada

Quadro 1 – Evolução clínica e exames complementares de diagnóstico (ECD) efectuados durante o internamento

	FEBRE		ÚLCERAS ORAIS + EDEMA							EXANTEMA		DESCAMAÇÃO										
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10	D11	D12	D13	D14	D15	D16	D17	D18	D19	D20	D21	
	VPS FNB	FNB CNZ					VPS DZP 500		AT-HST RNT PDS	CNZ+CBZ											ALTA	
D1	Leucocitose (18.050/μL) com neutrofilia (81%) e eosinofilia (4.3%); PCR+ (10.5 mg/dL); VS-4mm/h; Fibrinogénio N, D-dímero e PDF +; ALT-131U/L, AST-83U/L, γ-GT-306U/L; Ull sem alterações; pesq. Strep. GA ⊖; exsudado orofaríngea ⊖; Monoteste ⊖; Hemocultura ⊖																					
D4	Leucocitose (24.960/μL) com eosinofilia (11.1%); PCR-3.2 mg/dL, ALT-78U/L, AST-75U/L, FA-316U/L																					
D7	Leucocitose (53.350/μL) com eosinofilia (12.1%); PCR-1.6 mg/dL, ALT-60U/L, AST-137U/L, γ-GT-700U/L; hipoproteinémia (4.5 g/dL) e hipoalbuminémia (2.21 g/dL)																					
D9	Leucocitose (27.210/μL), eosinófilos de 2.8%; PCR-1.2 mg/dL, ALT-36U/L, AST-53U/L, γ-GT-639U/L, FA-367U/L; Hemocultura ⊖																					
D17	Leucocitose (14.770/μL), eosinófilos de 2.6%; PCR-1.1 mg/dL, ALT-25U/L, AST-17U/L, γ-GT-263U/L, FA-164U/L																					
Imunologia	IgG, IgA, IgM N; IgE 1 +; ANAs +; ASMA +; ADNAs e ENAs ⊖; serologias: EBV ⊖; CMV IgG +, IgM ⊖; HSV 1 IgG+, IgM ⊖ e HSV 2 ⊖ (PCR ⊖); VHH6 IgG+ (PCR ⊖); Enterovirus ⊖; Parvovirus B19 ⊖; Rickettsias ⊖; Mycoplasma ⊖																					
Outros ECD	ECG N; Ecocardiograma N; Ecografia abdominal-fígado de dimensões e contornos N e ecogenecidade aumentada e heterogênea																					

(AT-HST – Anti-histaminico; CNZ – Clonazepam; CBZ – Clobazam; DZP – Diazepam; FNB – Fenobarbital; PDS – Prednisolona; RNT – Ranitidina; VPS – Valproato de Sódio)

me de Kawasaki ou infecção estafilocócica. No dia seguinte, aparecimento de edema marcado da face e membros, com agravamento progressivo. Por manutenção de alterações clínicas e analíticas, com leucocitose importante (53.350 GB/μL) e eosinofilia de 12% (6.400 eos/μL), no sétimo dia de internamento suspendeu valproato de sódio e foi medicado com hidroxizina e prednisolona. Verificou-se, progressivamente, uma lenta melhoria clínica e analítica, com descamação cutânea e apirexia ao 12º e 14º dia de internamento, respectivamente. Dos restantes exames complementares de diagnóstico efectuados destacava-se a ausência de evidência de infecção recente para os microorganismos estudados (CMV, EBV, HSV 1 e 2, HHV6, parvovírus B19, enterovírus, rickettsias e mycoplasma). Os anticorpos anti-nucleares (ANAs) e anticorpo anti-musculo liso (ASMA) foram positivos. O ecocardiograma e observação oftalmológica não revelaram alterações (Quadro 1). A criança teve alta após três semanas de internamento, medicado apenas com clobazam e prednisolona (em esquema de redução progressiva da dose). Seguido em consulta desde então, sem história de episódios semelhantes.

## DISCUSSÃO

A SHAE é uma doença rara, principalmente na idade pediátrica, mas para a qual temos que estar atentos nas crianças medicadas com anti-epilépticos aromáticos, como o fenobarbital. Globalmente a taxa de mortalidade pode ser elevada, 30 a 50% nos casos mais graves, pelo que o reconhecimento precoce é imperativo para atingir um melhor prognóstico<sup>5</sup>.

A tríade clínica clássica de febre, exantema e envolvimento de órgãos internos, que se desenvolveu quatro semanas após a criança ter iniciado terapêutica com fenobarbital, foi a chave para o diagnóstico. A associação ao

VPS (que a criança tomava há vários anos) é rara, mas este fármaco pode alterar o metabolismo de outros anti-epilépticos, aumentando o risco de reacção cutânea<sup>3</sup>.

À semelhança do que aconteceu no nosso caso, está descrito que, muitas vezes, a febre se associa a uma sensação de mal-estar e faringite, seguida nos dias subsequentes pela erupção cutânea e linfadenopatia. O rash, inicialmente morbiliforme, evolui depois para uma dermite exfoliativa<sup>5</sup>. O edema, facial e periorbitário, é característico, ajudando no diagnóstico<sup>3,11</sup>. O envolvimento das mucosas é raro, podendo estar associado a situações mais graves. As alterações sanguíneas são frequentes e nesta criança foram evidentes: leucocitose (53.350 GB/μL) com eosinofilia importantes (12%), e muitos linfócitos estimulados. A lesão hepática, evidenciada por transaminases (quatro vezes o normal) e γ-GT elevadas (13 vezes o normal), está presente em cerca de 50% dos casos, e é indicador de mau prognóstico<sup>9</sup>. Laboratorialmente podemos ainda encontrar ANAs e ASMA positivos, como neste caso clínico, a presença de factor reumatóide e hipo ou hipergamaglobulinémia<sup>3</sup>.

Só após suspensão do valproato de sódio se verificou uma melhoria rápida das provas hepáticas, o que pode estar relacionado com o potencial hepatotóxico deste fármaco<sup>5</sup>. Não podemos excluir também mecanismos imunológicos de reactividade cruzada, apesar de mais frequentemente descritos para fármacos com anel aromático<sup>10</sup>. No entanto, a descrição na literatura de casos com evoluções semelhantes faz-nos acreditar que a melhoria clínica, verificada apenas a partir do nono dia de internamento, parece estar mais relacionada com a evolução natural da doença, até porque o fenobarbital tem uma semi-vida longa (na criança 60-180 h). O início do corticóide pode também ter contribuído para a resolução mais rápida da sintomatologia.

O diagnóstico de SHAE é de exclusão e as semelhanças com algumas doenças infecciosas (choque séptico, choque tóxico estafilocócico, mononucleose infecciosa, hepatite), imunológicas (doença de Kawasaki, lúpus eritematoso sistémico, poliartrite, polimiosite) e hemato-oncológicas (púrpura trombocitopénica idiopática, linfoma, micose fungoide) contribuem para o atraso de diagnóstico<sup>4</sup>. Pelas características do envolvimento cutâneo, exantema maculo-papular com algumas lesões em alvo, foram colocadas, à entrada, as hipóteses de síndrome de Stevens-Johnson (associado às formas mais graves do SHAE) e eritema multiforme. Os exames complementares de diagnóstico efectuados e a evolução clínica permitiram excluir algumas das patologias possíveis, nomeadamente as infecciosas, como a síndrome mononucleósica. Esta síndrome não só é um dos diagnósticos diferenciais a excluir, como também infecções a EBV ou CMV tem sido implicadas como desencadeantes do SHAE, no entanto, esta criança não apresentava evidência de infecção recente. Na idade pediátrica, um dos diagnósticos frequentemente colocado é a doença de Kawasaki. Neste caso estavam presentes alguns dos critérios de diagnóstico; o ecocardiograma excluiu alterações coronárias.

A suspensão precoce do fármaco é a terapêutica mais eficaz, muitas vezes associada apenas a medidas de suporte (hidratação, nutrição e alívio sintomático)<sup>3,4,9,10</sup>. A terapêutica farmacológica é controversa, mas a corticoterapia e a administração de imunoglobulina, têm sido utilizadas nos casos graves<sup>3-5</sup>. Apesar de alguns estudos, a sua eficácia requer ainda avaliação. A utilização de ciclosporina, anti-TNF $\alpha$  e N-acetilcisteína, em doentes com falência hepática, foi descrita pontualmente<sup>5,9,10</sup>.

## CONCLUSÃO

Este caso clínico salienta a complexidade diagnóstica desta síndrome, que apesar de rara e mal conhecida na idade pediátrica, é obrigatória excluir em crianças com história de exposição a fármacos (principalmente os anti-epilépticos aromáticos) e com a tríade clínica característica. Por ser, potencialmente, fatal a suspensão imediata do fármaco é a medida mais eficaz no seu tratamento.

## Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

## Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

## BIBLIOGRAFIA

1. MORKUNAS A, MILLER MB: Anticonvulsant Hypersensitivity Syndrome. *Crit Care Clin* 1997;13(4):727-739
2. KNOWLES S, SHAPIRO L, SHEAR N: Anticonvulsant Hypersensitivity Syndrome, incidence, prevention and management. *Drug Saf* 1999;21(6):489-501
3. VERRIOTTI A, TROTTA D, SALLADINI C, CHIARELLI F: Anticonvulsant Hypersensitivity Syndrome in Children, incidence, prevention and management. *CNS Drugs* 2002;16(3):197-205
4. BESSMERTNY O, PHAM T: Antiepileptic hypersensitivity syndrome: clinicians beware and be aware. *Curr Allergy Asthma Rep* 2002;2(1):34-9
5. TING T: Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: identification and management. *Curr Treat Options Neurol* 2007;9(4):243-8
6. BESSMERTNY O, HATTON R, GONZALEZ-PERALTA R: Antiepileptic Hypersensitivity Syndrome in Children. *Ann Pharmacother* 2001;35:533-8
7. CARROLL M, YUENG-YUE K, ESTERLY N, DROLET B: Experience and reason: Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome in Pediatric Patients. *Pediatrics* 2001;108(2):485-492
8. AUTREC-LECA E, NORBERT K, BENSOUA-GRIMALDI L et al: Le DRESS syndrome, une réaction d'hypersensibilité aux médicaments, qui reste mal connue des pédiatres. *Arch Pediatr* 2007;14:1439-41
9. CUMBO-NACHELI G, WEINBERGER J, ALKHALIL M, THATI N, BAPTIST AP: Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: Is there a role for immunomodulation? *Epilepsia*. Epub 2008;14 Jul.
10. KRAUSS G: Current understanding of delayed anticonvulsant hypersensitivity reactions. *Epilepsy Curr* 2006;6(2):33-7
11. SEGAL AR, DOHERTY KM, LEGGOTT J, ZLOTOFF B: Cutaneous reactions to drugs in children. *Pediatrics* 2007;120(4):1082-96
12. MORELLI JG: Cutaneous Manifestations of Systemic Diseases. In: Kliegman RM, Behrman R, Jenson HB, Stanton BF, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 18<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders Elsevier 2007;2653-9