

CASO CLÍNICO/CASE REPORT

Síndrome de DRESS a Lamotrigina em Doente com Melanoma Maligno Lamotrigine Induced DRESS Syndrome in a Patient with Malignant Melanoma

©SOFIA VAZ PINTO^{*1}, ©JOÃO DA GRAÇA²

¹ Consulta de Pedopsiquiatria, Área da Mulher, da Criança e do Adolescente, Hospital Dona Estefânia, Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central, Lisboa, Portugal

² Unidade Autónoma de Psiquiatria, Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil, Lisboa, Portugal

Resumo

A síndrome de DRESS (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*) constitui uma forma rara de reação adversa medicamentosa grave com envolvimento sistémico. Descreve-se o caso clínico de doente com diagnóstico de melanoma maligno, que se dirigiu ao serviço de urgência com quadro de exantema morbiliforme generalizado, edema facial e astenia. Encontrava-se sob terapêutica com pembrolizumab desde há 5 meses e, no contexto de depressão bipolar, tinha iniciado lamotrigina 14 dias antes da admissão. Analiticamente destacava-se trombocitopenia, eosinofilia, PCR elevada e alterações das provas hepáticas. Considerou-se o diagnóstico de síndrome de DRESS a lamotrigina, tendo este fármaco sido suspenso e iniciada corticoterapia sistémica, com resolução completa do quadro em 30 dias. A suspensão do fármaco responsável constitui a medida mais importante na redução da morbidade e mortalidade associadas à síndrome de DRESS. A identificação do agente causal em doentes polimedicados pode tornar-se um verdadeiro desafio.

Abstract

DRESS syndrome (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*) is a rare and severe drug reaction with systemic involvement. We describe a clinical case of a patient diagnosed with malignant melanoma who showed in the emergency room with a generalized morbilliform rash, facial edema and asthenia. The patient had been medicated with pembrolizumab for the last 5 months and had begun lamotrigine for the treatment of a bipolar depression 14 days before the admission. Laboratory tests showed thrombocytopenia, eosinophilia, elevated CRP and abnormal liver function tests. The clinical picture suggested a DRESS syndrome induced by lamotrigine. The drug was discontinued while systemic glucocorticoid treatment was initiated, with complete remission of DRESS symptoms in 30 days. Responsible drug withdrawal is the most important DRESS syndrome treatment measure regarding its major impact on morbidity and mortality outcomes. However, identifying the responsible agent in polymedicated patients is usually a difficult challenge.

Palavras-chave: Lamotrigina/efeitos adversos; Melanoma/tratamento farmacológico; Polimedicação; Síndrome de Hipersensibilidade a Medicamentos/etiologia

Keywords: Drug Hypersensitivity Syndrome/etiology; Lamotrigine/adverse effects; Melanoma/drug therapy; Polypharmacy

Recebido/Received: 2022-01-17

Aceite/Accepted: 2022-03-14

Publicado Online/Published Online: 2022-04-02

Publicado/Published: 2022-06-06

* Autor Correspondente/Corresponding Author: Sofia Vaz Pinto | Consulta de Pedopsiquiatria | Especialidade de Pedopsiquiatria | Área da Mulher, da Criança e do Adolescente | Hospital Dona Estefânia | Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central | ana.sofia.pinto@edu.ulisboa.pt

© Autor(es) (ou seu(s) empregador(es)) e Revista PPSM 2022. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and PPSM Journal 2022. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

INTRODUÇÃO

A síndrome de DRESS (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*) constitui uma forma rara de reação adversa grave a medicamentos com frequente envolvimento sistêmico. Os fármacos mais frequentemente implicados são a fenitoína, carbamazepina, alopurinol, fenobarbital e lamotrigina, no entanto, a associação a fármacos como valproato de sódio, topiramato e oxcarbazepina também se encontram descritas.¹

Na sua forma completa esta síndrome caracteriza-se por uma erupção cutânea generalizada (lesões cutâneas morbiliformes) acompanhada de alterações sistêmicas que incluem febre, linfadenopatias, alterações hematológicas (hipereosinofilia e linfocitose atípica) e envolvimento multiorgânico, principalmente do fígado, pulmão e rim.^{2,3} As manifestações surgem habitualmente entre 2 a 6 semanas após a exposição ao fármaco causal.⁴

Apesar da incidência exata ser desconhecida, devido à variabilidade na apresentação e ausência de consenso nos critérios de diagnóstico, estima-se que seja entre 1:1000 para 1:10 000 doentes expostos aos fármacos associados.^{3,5} A síndrome de DRESS apresenta uma elevada morbidade e a taxa de mortalidade é de aproximadamente 10%,⁶ 51 years em estreita relação com o envolvimento sistêmico, constituindo a falência hepática aguda a principal causa de morte.

A fisiopatologia subjacente à síndrome ainda não está totalmente definida.⁷ Têm sido propostos vários modelos explicativos, não mutuamente exclusivos, parecendo existir: (1) uma suscetibilidade genética para a acumulação de metabolitos tóxicos do fármaco devido a deficiências enzimáticas⁸; (2) a ativação linfocitária pelo fármaco ou seu metabolito, resultando de uma reação de hipersensibilidade tardia, mediada por linfócitos T³; tem sido ainda proposta a associação entre (3) a síndrome de DRESS e a primoinfeção ou reativação de infeções virais, sobretudo o vírus herpes 6 (HHV-6), vírus Epstein-Barr (EBV) ou citomegalovírus (CMV).^{3,9}

O diagnóstico, clínico e laboratorial, atempado é fundamental uma vez que a suspensão do fármaco desencadeante constitui a medida mais importante no controlo da evolução do quadro e redução da morbidade e mortalidade associadas.¹⁰ Para além da suspensão do fármaco causal, a corticoterapia sistêmica com prednisolona oral (dose inicial mínima é de 1 mg/kg/dia) ou metilprednisolona intravenosa constitui o tratamento mais consensual nos casos em que existe envolvimento de órgãos sistêmicos.¹¹ Está descrita a possibilidade de recidiva da síndrome, quando se reduz ou suspende a corticoterapia.⁸ A duração da corticoterapia não está estabelecida, devendo seguir o princípio de risco-benefício.

CASO CLÍNICO

Doente sexo feminino, 54 anos de idade, caucasiana, com diagnóstico de melanoma maligno com invasão ganglionar regional, sob terapêutica adjuvante com pembrolizumab desde há cinco meses, foi encaminhada para consulta de psiquiatria por quadro clínico de alterações de humor,

caracterizado por irritabilidade marcada e humor depressivo com duas semanas de evolução. A doente encontrava-se previamente medicada com escitalopram por perturbação depressiva e perturbação de ansiedade. Foi considerado o diagnóstico de depressão bipolar, suspenso o escitalopram e introduzida lamotrigina 25 mg/dia a titular, tendo sido explicados os possíveis efeitos adversos associados, incluindo os cutâneos. Catorze dias após ter iniciado lamotrigina, inicia quadro clínico de erupção cutânea generalizada, com início nos membros superiores e progressão para o tronco e membros inferiores, desconforto ocular, mialgias e astenia, tendo a doente suspenso este fármaco e dirigido de imediato ao serviço de urgência. Ao exame objetivo apresentava exantema maculopapular morbiliforme generalizado (Fig. 1) nos membros superiores, tronco e membros inferiores, com atingimento da face e palma das mãos, edema da face (edema periorbitário e labial); não apresentava envolvimento das mucosas, à exceção de ligeira hiperémia conjuntival; sem angioedema, bolhas ou lesões em alvo. Analiticamente, destacava-se trombocitopenia (80 000, eosinofilia ligeira de 5,7%, PCR elevada (2,80 mg/dL), alterações das provas hepáticas (AST 168 UI/L; ALT 231 UI/L; FA 115 UI/L; SGOT 103 UI/L) e na função tiroideia (TSH 69,04 uUI/mL (0,30-4,20); T3 < 20 ng/dL (80-200); T4 livre 0,06 ng/dL (0,90-1,70)). Admitiu-se síndrome de DRESS a lamotrigina, tendo a doente iniciado corticoterapia sistêmica com prednisolona 1 mg/kg/dia. Sete dias após interrupção da lamotrigina, verificou-se uma melhoria clínica e analítica progressivas, com melhoria do estado geral, intensidade progressivamente menor da erupção cutânea e normalização progressiva do hemograma e provas de função hepática, com resolução completa do quadro em 30 dias (Fig. 2), à exceção das alterações na função tiroideia, interpretadas no contexto da imunoterapia. Dos restantes exames complementares de diagnóstico efetuados destaca-se a ausência de evidência de infeção recente para EBV, CMV, HHV6 e 7. A doente foi ainda referenciada à consulta de endocrinologia, tendo os sintomas psiquiátricos sido enquadrados no diagnóstico de hipotireoidismo secundário ao pembrolizumab. Foi instituída terapêutica com levotiroxina, com franca melhoria clínica e laboratorial, e houve remissão completa da psicopatologia. A doente mantém acompanhamento, entre outras, na consulta de Psiquiatria, e não teve novos episódios semelhantes. Retomou terapêutica com pembrolizumab, sem intercorrências.



Figura 1: Apresentação clínica no serviço de urgência, 1 dia após suspensão da lamotrigina



Figura 2: Apresentação clínica, 30 dias após suspensão da lamotrigina

DISCUSSÃO

O diagnóstico de síndrome de DRESS constitui um verdadeiro desafio graças à sua apresentação pouco específica e atraso entre a exposição ao fármaco e início das manifestações clínicas, o que faz com que a sua suspeição etiológica possa ser subestimada.^{8,12} Na presença de polimedicação, o diagnóstico torna-se ainda mais complexo sendo muitas vezes difícil apontar inequivocamente qual o fármaco responsável. No caso clínico descrito, a doente encontrava-se há 5 meses sob terapêutica com pembrolizumab no contexto de melanoma maligno, encontrando-se descrito na literatura a associação entre síndrome de

DRESS e este anticorpo monoclonal.¹³ No entanto, tendo em conta o *timing* e a ordem de administração dos dois fármacos, a sua relação com o surgimento dos sintomas e a probabilidade de cada classe e fármaco ser responsável pelo quadro clínico, permitiu suspeitar da lamotrigina como o fármaco responsável.

Outro dos aspetos a destacar como importante fator para a evolução favorável no caso clínico descrito, prende-se com o facto de a doente ter sido previamente informada da possibilidade de desenvolvimento de erupção cutânea após introdução de lamotrigina, o que levou à sua rápida autossuspensão e observação em contexto de serviço de urgência.

Tendo em conta a crescente utilização de fármacos na medicina atual, a síndrome de DRESS poderá aumentar em incidência. Prevê-se que com o aumento do reconhecimento desta síndrome, surjam mais fármacos psicotrópicos associados ao DRESS.¹

Apesar da maioria dos doentes recuperar completamente após suspensão do fármaco causal, em alguns casos permanecem complicações crónicas que resultam do envolvimento sistémico desta síndrome, sendo essencial o acompanhamento continuado destes doentes.

O facto de a patogenia subjacente à clínica não ser totalmente conhecida associado à ausência de consenso nos critérios de diagnóstico e terapêutica a instituir, torna premente o estudo contínuo desta patologia, bem como a publicação de casos clínicos.

Declaração de Contribuição

SVP: Contribuição substancial para redação do artigo.

JG: Contribuição para a redação e revisão crítica do artigo.

Contributorship Statement

SVP: Substantial contribution to the draft of the manuscript.

JG: Contribution to the draft and review of the manuscript.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

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

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Consentimento: Consentimento do doente para publicação obtido.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Patient Consent: Consent for publication was obtained.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

Referências

1. Bommersbach TJ, Lapid MI, Leung JG, Cunningham JL, Rummans TA, Kung S. Management of psychotropic drug-induced DRESS syndrome: a systematic review. *Mayo Clin Proc.* 2016;91:787–801. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.03.006.
2. Ganeva M, Gancheva T, Lazarova R, Troeva J, Baldaranov I, Vassilev I, et al. Carbamazepine-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome: Report of four cases and brief review. *Int J Dermatol.* 2008;47:853–60.
3. Criado PR, Avancini J, Santi CG, Medrado AT, Rodrigues CE, Carvalho JF De. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a complex interaction of drugs, viruses and the immune system. *IMAJ.* 2012;14:5–10.
4. Vaillant L. Drug hypersensitivity syndrome: Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). *J Dermatolog Treat.* 1999;10:267–72.
5. Pinheiro AE, Ferreira R, Ferreira GC, Varandas L. Síndrome de hipersensibilidade aos antiepilépticos na criança. *Acta Med Port.* 2010;23:715–8.
6. Chu CY, Chen YC, Chiu HC. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: A retrospective study of 60 cases. *Arch Dermatol.* 2010;146:1373–9. doi: 10.1001/archdermatol.2010.198.
7. Choudhary S, McLeod M, Torchia D, Romanelli P. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome. *Clin Dermatol.* 2013;6:702–11.
8. Lobo I, Ferreira M, Velho G, Sanches M, Selores M. Erupção a fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos (Síndrome DRESS). *Acta Med Port.* 2008;21:367–372.
9. Tawhari I, Tawhari F, Aljuaid M. Lamotrigine-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) during primary Epstein-Barr virus (EBV) infection. *BMJ Case Rep.* 2018;2018:2017–8. doi: 10.1136/bcr-2017-222416.
10. Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: Part II. Management and therapeutics. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68:709.e1-709.e9. doi: 10.1016/j.jaad.2013.01.032.
11. Um SJ, Lee SK, Kim YH, Kim KH, Son CH, Roh MS, et al. Clinical features of drug-induced hypersensitivity syndrome in 38 patients. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2010;20:556–62.
12. Fleming P, Marik PE. The DRESS syndrome: The great clinical mimicker. *Pharmacotherapy.* 2011;31:3103. doi:10.1592/phco.31.3.332
13. Chen CB, Wu MY, Ng CY, Lu CW, Wu J, Kao PH, et al. Severe cutaneous adverse reactions induced by targeted anticancer therapies and immunotherapies. *Cancer Manag Res.* 2018;10:1259–73. doi: 10.2147/CMAR.S163391.