

## Síndrome de hipersensibilidade - - a propósito de um caso clínico

Hypersensitivity Syndrome - a clinical case report

Sandra Marques\*, F. Aldomiro\*\*, A Martins Baptista\*\*, M. Helena Pacheco\*\*\*, José A. Malhado\*\*\*

### Resumo

*A terapêutica farmacológica induz complicações em cerca de 19% dos doentes hospitalizados, sendo as reacções cutâneas secundárias a fármacos as complicações mais frequentes (2 a 3% dos doentes internados). Embora na maioria dos casos sem gravidade, as reacções aos fármacos em alguns indivíduos são mais graves, condicionando a síndrome de Stevens-Johnson, a necrose epidérmica tóxica e a síndrome de hipersensibilidade. Neste último, os fármacos mais frequentemente responsáveis são os anticonvulsivantes e as sulfamidas e raramente, entre outros, o captopril.*

*A este propósito, os autores descrevem o caso clínico de uma mulher de 75 anos que, quatro semanas antes, tinha sido medicada com captopril e que desenvolve um quadro grave, de início súbito, de febre, eritrodermia e atingimento de vários órgãos internos, condicionando insuficiência hepática, insuficiência renal aguda, pneumonite, pericardite e, laboratorialmente, linfocitose com linfócitos atípicos e eosinofilia. A expressão exuberante deste quadro é muito sugestiva de síndrome de hipersensibilidade, como se veio a comprovar no decurso da investigação clínica e evolução terapêutica.*

Palavras chaves: *Síndrome de hipersensibilidade, captopril, lesões cutâneas, hepatotoxicidade.*

\* Interna do Complementar de Medicina Interna

\*\* Assistente Hospitalar de Medicina Interna

\*\*\* Assistente Hospitalar Graduado de Medicina Interna Serviço 1 de Medicina do Hospital de Curry Cabral, Lisboa

Recebido para publicação a 13/11/2000

### Abstract

*Pharmacological therapy results in complications in approximately 19% of all hospitalised patients and cutaneous complications are most frequently encountered (2 to 3%). Although in most cases the adverse events are mild, they can be serious, presenting as Stevens-Johnson Syndrome, toxic epidermal necrolysis or as a hypersensitivity syndrome. With respect to the hypersensitivity syndrome, anti-convulsant and sulphonamides are the drugs most frequently involved, but several other drugs have been implicated, including, Captopril.*

*The authors present the case of a 75-year-old woman who initiated therapy with Captopril and presented 4 weeks later with a complicated case. The patient had fever, skin rash, hepatic failure, acute renal failure, pneumonitis, pericarditis, lymphocytosis with atypical lymphocytes, and eosinophilia. The exuberant presentation was highly suggestive of hypersensitivity syndrome and the diagnosis was confirmed following clinical investigation and evolution.*

*Key words: hypersensitivity syndrome, captopril, cutaneous lesions, hepatic toxicity*

### Introdução

A Síndrome de Hipersensibilidade (SH) é uma grave reacção ideosincrática a fármacos<sup>1</sup>, caracterizada pela tríade febre, exantema e envolvimento de um ou mais órgãos internos, geralmente o fígado, mas também o rim, o coração, o pulmão e o sistema nervoso central<sup>2,3</sup>.

Os anticonvulsivantes aromáticos e as sulfamidas são as causas mais frequentes desta síndrome, enquanto fármacos como o alopurinol, os sais de ouro, a dapsona e o captopril são raramente implicados<sup>1,4,5</sup>.

A gravidade do quadro está relacionada com o intervalo entre o início do síndrome e a suspensão do fármaco.

Assim, é fundamental uma rápida suspeição clínica que vise a suspensão imediata do fármaco.

É necessário o diagnóstico diferencial com outras reacções cutâneas a drogas, infecções agudas (mononucleose infecciosa, hepatite vírica), linfoma e pseudo-linfoma, vasculites e pseudo-doença do soro<sup>4</sup>.

### Caso clínico

Doente do sexo feminino, 75 anos, raça caucasiana, viúva, natural e residente em Lisboa, doméstica, internada por febre e exantema generalizado. Dois dias antes do internamento, inicia quadro súbito de febre (40°C), odinofagia e tosse seca, seguido de erupção exantemática gene-

realizada e pruriginosa. Sem outra sintomatologia acompanhante, sem viagens recentes e sem contacto com animais, nomeadamente, cães e gatos. É uma doente com história de hipertensão arterial e *angor pectoris*, habitualmente medicada com mononitrato de isossorbido, furosemida, amlodipina e ácido acetilsalicílico (100mg). Quatro semanas antes inicia captopril na dose de 12,5 mg *po* de 12 em 12 horas.

Objectivamente, doente prostrada, febril (temperatura axilar de 39,7°C), ictérica, com exantema máculo-papular eritematoso difuso, coalescente, a nível cervical e torácico. Com edema da face e hiperemia da faringe. Auscultação pulmonar com semiologia compatível com derrame pleural da base direita. Hepatomegalia com 3 cm abaixo do rebordo costal, indolor, superfície lisa, consistência mantida e bordo rombo. Sem outras alterações, nomeadamente sem adenopatias palpáveis.

Dos exames laboratoriais inicialmente realizados, destaca-se leucocitose (21200), com 57% de linfócitos, linfócitos activados e 24% de eosinófilos. Os parâmetros da coagulação estão alterados, com tempo de protrombina de 58% e tempo de tromboplastina parcial activada de 23,3". A velocidade de sedimentação é de 48 mm na 1ª hora. Função renal com ureia de 216 mg/dl e creatinina de 3,4 mg/dl. O perfil hepático revela AST de 165 U/l, ALT de 278 U/l, gama-glutamyltransferase de 143 U/l, fosfatase alcalina de 273 U/l, Bilirrubina total de 14,4 mg/dl, com fracção directa de 12,7 mg/dl. A desidrogenase láctica é de 742 U/L. A urina II revela uma proteinúria discreta e muitas células, alguns leucócitos e eritrócitos no sedimento. O doseamento sérico das imunoglobulinas apresenta um aumento de imunoglobulina E cerca de três vezes o seu valor normal. No decurso da investigação clínico-laboratorial, todas as culturas realizadas (em meio universal e em BACTEC) de sangue periférico, sangue medular e urina são negativas. A serologia para sífilis, hepatite B e C, mononucleose infecciosa, leptospirose, brucelose e fasciola hepática é sempre negativa. Os autoanticorpos para despiste de vasculites não revelam alterações. Foi realizado mielograma com biópsia óssea que expressa "série granulomonocitária hiperclular" e "medula óssea reactiva", respectivamente.

Os exames radiológicos, nomeadamente a radiografia do tórax e a tomografia axial computadorizada (TAC) torácica confirmam a presença de pequeno derrame pleural direito. A ecografia abdominal revela fígado de dimensões normais e contornos regulares, mas ecoestrutura heterogénea, sem lesões focais, e ascite periepática e periesplénica. Estes aspectos são confirmados pela TAC abdominal, que nada mais revela. O ecocardiograma é sugestivo de ligeira hipertrofia concêntrica, do ventrículo esquerdo, com função sistólica conservada e pequeno derrame pericárdico.

A biópsia da pele evidencia "derme papilar com fibrose ligeira e infiltração inflamatória linfoplasmocitária", sugestivo de toxidermia.

A doente suspende de imediato a terapêutica com captopril e, perante a gravidade do quadro clínico, inicia prednisolona na dose de 1 mg/Kg/dia, a qual foi precedida por um *bolus* de metilprednisolona na dose de 2 mg/Kg. Com estas medidas verificou-se apirexia ao segundo dia e regressão progressiva das lesões cutâneas e da insuficiência renal e da citólise hepática. Verificaram-se várias recaídas a nível clínico e laboratorial, coincidentes com a tentativa de redução da dose diária de prednisolona, o que motivou um longo internamento (cinco meses) e alta clínica para a consulta externa sob corticoterapia (na dose de 7,5 mg/dia).

## Discussão

O carácter agudo e sistémico do quadro clínico, com hipertermia (40°C), eritrodermia com edema da face, hepatite com citólise hepática, deterioração da função renal e provável pericardite; e, laboratorialmente, leucocitose com linfocitose (com a presença de linfócitos atípicos) e eosinofilia, pouco tempo após a introdução na terapêutica de um fármaco sugere síndrome de hipersensibilidade. A exclusão da etiologia infecciosa e auto-imune veio reforçar o diagnóstico.

O SH ocorre geralmente duas a seis semanas após a primeira exposição a um fármaco. Em indivíduos previamente sensibilizados, o quadro clínico pode ocorrer em poucas horas<sup>2</sup>.

Febre, faringite e adenopatias cervicais são os sintomas iniciais. Segue-se um exantema cuja expressão pode ser um simples exantema até uma necrose epidérmica tóxica e síndrome de Stevens-Johnson<sup>6,7,8</sup>. O fígado é o órgão interno habitualmente envolvido; no entanto, outros órgãos podem ser atingidos, como o rim (nefrite intersticial, vasculite), o sistema nervoso central (encefalite, meningite asséptica), o coração (pericardite, miocardite), o pulmão (pneumonite intersticial, vasculite, síndrome da dificuldade respiratória aguda). O hipotireoidismo, complicação rara destes doentes, que surge ao fim de dois meses. Em 62% dos casos há envolvimento de mais que um órgão interno<sup>2</sup>. O envolvimento hepático pode manifestar-se por simples elevação assintomática das transaminases, por insuficiência hepática, por hepatite granulomatosa ou por necrose hepática fulminante. A hepatite grave, com icterícia, aumenta o risco de mortalidade em até 50%<sup>2</sup>.

A maioria dos casos descritos de SH surge após medicação com os anticonvulsivantes aromáticos ou sulfamidas. Recentemente foram descritos vários casos com a minociclina<sup>9,10</sup>. As alterações cutâneas são as manifestações adversas mais frequentes, verificando-se prurido em mais de 15% dos doentes medicados e erupções cutâneas em 2% dos mesmos<sup>12</sup>. As erupções cutâneas são variadas, desde edema e urticária a exantema máculo-papular e morbiliforme<sup>11</sup>. Ocasionalmente ocorre hiperplasia linfóide atípica e formas de pseudo-linfoma cutâneo<sup>4</sup>. Os pseudo-linfomas

que surgem como reacção a fármacos colocam problemas pertinentes de diagnóstico diferencial com os linfomas, uma vez que o quadro histológico das duas entidades pode ser sobreponível. A diferenciação é feita pela evolução e pelas manifestações clínico-laboratoriais<sup>2,4,13</sup>. No entanto, as lesões graves são muito raras<sup>11,12</sup>.

Relativamente aos efeitos secundários do captopril, estes ocorrem em 11 a 15% dos doentes medicados<sup>11</sup>, são geralmente benignos e autolimitados e raramente determinam a suspensão do mesmo. As reacções adversas ao captopril surgem num contexto de atopia e com doses elevadas. Geralmente, resolvem com a redução da dose diária, o que sugere uma resposta farmacológica dose-dependente<sup>5,11</sup>. Esporadicamente, surgem casos clínicos de maior gravidade, como a síndrome de hipersensibilidade, cujo mecanismo, embora não totalmente esclarecido, não é dose-dependente<sup>2</sup>. Este será o caso desta doente. Estes casos ideosincráticos apresentam uma percentagem elevada de reacção cruzada com fármacos do mesmo grupo, neste caso particular com os inibidores da enzima de conversão da angiotensina, pelo que não é aconselhável o uso dos mesmos. Igualmente importante é o aconselhamento familiar, uma vez que os familiares em primeiro grau têm um risco de 25% de desenvolver SH aos mesmos fármacos<sup>2</sup>.

A maioria dos doentes melhora rapidamente apenas com a suspensão da terapêutica, embora haja respostas lentas de três a quatro semanas<sup>1,2,4</sup>, podendo as lesões cutâneas persistir ou mesmo agravar-se por várias semanas<sup>4</sup>. O uso de corticóides é controverso<sup>2</sup>; no entanto, na presença de critérios de gravidade, como no presente caso clínico, e no caso das lesões cutâneas e/ou as viscerais apresentarem infiltração importante por eosinófilos activados<sup>14</sup>, é lícito iniciar prednisolona na dose de 1 a 2 mg/Kg/dia. No caso da síndrome de Stevens-Johnson ou de hepatite grave, está indicado um *bolus* prévio de metilprednisolona<sup>2</sup>. Altas doses de ciclofosfamida ou de ciclosporina oral podem ser administradas em casos graves, após terapêutica ineficaz com corticoterapia sistémica durante 1 a 5 dias<sup>14</sup>. Estão descritos casos nos quais se verificaram benefícios com o uso de pentoxifilina e de talidomida, ambas supressoras do factor de necrose tumoral<sup>14</sup>.

Geralmente, corticoterapia conduz à melhoria clínica e laboratorial. É necessário, habitualmente, um tratamento prolongado (no nosso caso, durante os cinco meses de internamento e durante onze meses de seguimento na consulta) e a diminuição muito lenta das doses, pelo frequente reaparecimento das queixas<sup>2,4,9,10,14</sup>.

Mesmo com rápidas medidas terapêuticas, a mortalidade é elevada, sendo as causas de morte mais frequentes, a falência hepática e a sépsis<sup>2,4</sup>.

Assim, perante um quadro clínico de gravidade, com febre, exantema e envolvimento dos órgãos internos, após a introdução de um novo fármaco, o diagnóstico de SH é pertinente e exige medidas terapêuticas imediatas.

## Bibliografia

1. Roujeau J, Stern R. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *NEJM* 1994; 331: 1272 - 1285.
2. Knowles S, Shapiro L, Shear N. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. *Drug Safety* 1999; 6: 489 - 501.
3. Conilleau V, Domp Martin A, Vernevil L et al. Hypersensitivity syndrome due to two anticonvulsant drugs. *Contact Dermatitis* 1999; 41 (3): 141-144.
4. Rodrigues P et al. Síndrome de hipersensibilidade ao alopurinol simulando linfoma cutâneo. *Medicina Interna* 1997; 4 (3): 182 - 186.
5. Schatz P, Mesolites D, Hyun J et al. Captopril-induced hypersensitivity lung disease. *Ann immune-complex-mediated phenomenon*. *Chest* 1989; 95: 685 - 687.
6. Shear N. Diagnosing cutaneous adverse reactions to drugs. *Arch Dermatol* 1990; 126: 94 - 97.
7. Lynn A et al. Guidelines of care for cutaneous adverse drug reactions. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35: 458 - 461.
8. Fitzpatrick T, Johnson R, Wolff K. Drug hypersensitivity syndrome. *Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology* 3ª Ed. 1997 : 584 - 585.
9. Antunes A, Davril A, Tréchet P. Syndrome d'hipersensibilité à la minocycline. *Ann Dermatol Venereol* 1999; 126: 518 - 521.
10. Macneil M, Haase D, Tremaine R. Fever, lymphadenopathy, eosinophilia, lymphocytosis, hepatitis and dermatitis: a severe reaction to minocycline. *Journal of American Academy of Dermatology* 1997; 36: 347 - 350.
11. Wilkin J, Hammond J, Kirkendall W. The captopril induced eruption, a possible mechanism: cutaneous kinin potentiation. *Arch Dermatol* 1980; 116: 902-905.
12. Pederson K. Adverse reaction in the skin from anti-hypertensive drugs. *Dan Med Bull* 1987; 34 (1): 3-5.
13. Magro C, Crowson A. Drug-induced immune dysregulation as a cause of atypical cutaneous lymphoid infiltrates: a hypothesis. *Hum Pathol* 1996; 27(2): 125 - 132.
14. Roujeau JC. Treatment of severe drug eruptions. *J. Dermatol* 1999; 26 (11): 718-722.