

DRESS/DIHS síndrome induzida pela carbamazepina. Caso clínico

Carbamazepine-induced DRESS/DIHS. Case report

Data de receção / Received in: 05/07/2009

Data de aceitação / Accepted for publication in: 19/08/2009

Rev Port Imunoalergologia 2009; 17 (6): 539-547

Irina Didenko, Fátima Ferreira, Elza Tomaz, Marta Salgado, António Vinhas de Sousa, Filipe Inácio

Serviço de Imunoalergologia / Immunology Department
Hospital São Bernardo, Centro Hospitalar de Setúbal

RESUMO

A carbamazepina é um fármaco largamente utilizado no tratamento das convulsões tónico-clónicas parciais e generalizadas. Este anticonvulsivante tem sido associado ao desenvolvimento da síndrome DRESS (*drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*)/DIHS (*drug-induced hypersensitivity syndrome*). Esta síndrome pode ser fatal e é caracterizada por erupção cutânea, febre, leucocitose com eosinofilia ou linfocitose atípica, linfadenopatias e disfunção hepática ou renal. No contexto de convulsões tónico-clónicas foi prescrita carbamazepina a uma mulher de 63 anos. Quatro semanas depois a doente desenvolveu uma reacção de hipersensibilidade, caracterizada por erupção cutânea, linfadenopatias e envolvimento hepático. Os testes epicutâneos com carbamazepina foram positivos nas três concentrações realizadas (5, 10, 20%). **Conclusão.** A DRESS/DIHS deve ser considerada em qualquer doente medicado com antiepilépticos aromáticos, que desenvolva febre, erupção cutânea e linfadenopatias. A medicação deve ser imediatamente interrompida. Estes doentes não devem ser medicados com anticonvulsivantes do grupo da fenitoína, carbamazepina ou fenobarbital.

Palavras-chave: Anticonvulsivantes, carbamazepina, hipersensibilidade, teste epicutâneo.

ABSTRACT

Carbamazepine is a widely used drug for the treatment of partial and generalized tonic-clonic seizures. This anticonvulsant has been associated with a severe adverse event known as DRESS (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms)/DIHS (drug-induced hypersensitivity syndrome) syndrome. This multi-organ systemic reaction can be fatal and it is characterized by skin rash, fever, leucocytosis with eosinophilia or atypical lymphocytosis, lymph node enlargement, and liver or renal dysfunction. Carbamazepine was prescribed to a 63-year-old woman after a generalized tonic-clonic seizure. Four weeks later, a severe hypersensitivity syndrome developed affecting skin, lymph nodes and liver. Patch tests with carbamazepine were positive in all the three concentrations (5, 10 and 20%). **Conclusion.** DRESS/DIHS should be considered in any patient treated with aromatic antiepileptic drugs who presents with fever, skin rash and lymphadenopathies and the medication should be immediately discontinued. Patients who have experienced this syndrome should not receive anticonvulsants of the phenytoin group, carbamazepine or phenobarbital.

Key-words: Anticonvulsant drugs, carbamazepine, hypersensitivity, patch test.

INTRODUÇÃO

A carbamazepina (Tegretol®) foi inicialmente aprovada para o tratamento da nevralgia do trigémio em 1960. A partir de 1974 passou a ser largamente utilizada no tratamento da epilepsia parcial e generalizada. A janela terapêutica situa-se entre os 4-12 mg/l; o pico de concentração plasmática terapêutica é atingido 6-24 horas após a administração. Nas exposições de curta duração a semivida é de 31-35 horas. A carbamazepina liga-se às proteínas plasmáticas (75-80%) e é oxidada por enzimas microssomais hepáticas (particularmente da subfamília do citocromo P450 3A), com formação de metabólitos activos, como a 10,11 epoxicarbamazepina¹. Quatro semanas após o início do tratamento ocorre autoindução das enzimas microssomais, o que resulta em encurtamento da semivida da carbamazepina para 10-20 horas. Inibidores das enzimas hepáticas microssomais, como eritromicina, claritromicina e cimetidina aumentam os níveis séricos de carbamazepina.

As reacções adversas mais frequentes ao fármaco são: diplopia, tonturas, cefaleias, náuseas e erupção cutânea; as

INTRODUCTION

Carbamazepine (Tegretol®) was first approved for the treatment of trigeminal neuralgia, in 1960. It became widely used in the treatment of partial and generalised tonic-clonic seizures, after 1974. The therapeutic window is 4-12 mg/l and the peak therapeutic plasma concentration is attained 6-24 hours after administration. In short-term exposure the half-life is 31-35 hours. Carbamazepine binds to plasma proteins (75-80%) and it is oxidised by microssomal hepatic enzymes (particularly those of the cytochrome P450 3A sub-family), with formation of active metabolites, such as 10, 11 epoxy-carbamazepine¹. Four weeks after beginning treatment there is autoinduction of the microsomal enzymes, resulting in a shortening of carbamazepine's half-life to 10-20 hours. Microssomal hepatic enzyme inhibitors, such as erythromycin, clarithromycin and cimetidine, increase serum carbamazepine levels.

The most frequent adverse reactions to the drug are diplopia, dizziness, headaches, nausea and skin rash. The

menos comuns incluem alterações hematológicas, hepatite tóxica, hiponatremia e arritmias cardíacas².

A carbamazepina também foi descrita como causa de reação de hipersensibilidade sistêmica, conhecida como DRESS (*drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*) ou DIHS (*drug-induced hypersensitivity syndrome*)³. A DRESS/DIHS foi inicialmente conhecida como síndrome de hipersensibilidade a anticonvulsivantes³. A DRESS/DIHS é uma reação de hipersensibilidade retardada associada principalmente ao uso de medicamentos anticonvulsivantes aromáticos (fenitoína, carbamazepina, fenobarbital e primidona), mas outros medicamentos, como lamotrigina, captopril, sulfonamidas, terbinafina, azatioprina, alopurinol, dapsona, minociclina, abacavir e nevirapina, foram descritos como indutores desta síndrome⁴.

Descrevemos o caso clínico de uma síndrome de hipersensibilidade induzida pela carbamazepina.

CASO CLÍNICO

Doente de 63 anos, sexo feminino, raça caucasiana, natural e residente em Setúbal, reformada.

Em Fevereiro de 2009, na sequência de uma crise convulsiva, cuja etiologia ainda se encontrava em investigação pela Neurologia, foi medicada com carbamazepina 400 mg/dia. Quatro semanas depois do início da terapêutica (19.03.09) desenvolveu erupção cutânea maculopapular pruriginosa na face e pescoço, sem outros sintomas, tendo sido medicada com hidroxizina 50 mg/dia oral.

Dois dias depois, por generalização da erupção cutânea, dirigiu-se ao SU do Hospital de São Bernardo, tendo-lhe sido prescrita adicionalmente prednisolona 40 mg/dia oral.

No dia seguinte (23.03.09), por aparecimento de febre (38,3°C), edema facial e lipotimia, recorreu novamente ao SU.

Nos antecedentes pessoais havia a salientar diabetes *mellitus* tipo 2, hipertensão essencial e dislipidemia. A lista de medicação habitual incluía também perindopril, metformina, glibenclamida, ezetimiba, bem tolerados nos últimos cinco anos.

less common include haematological disorders, toxic hepatitis, hyponatraemia and cardiac arrhythmias².

Carbamazepine has also been described as a cause of systemic hypersensitivity reaction, known as DRESS (*drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*) or DIHS (*drug-induced hypersensitivity syndrome*)³. DRESS/DIHS was initially known as anticonvulsant-hypersensitivity syndrome³. DRESS/DIHS is a late-onset hypersensitivity reaction mainly associated with the use of aromatic anticonvulsant drugs (phenytoin, carbamazepine, phenobarbital and primidone), but other drugs, such as lamotrigine, captopril, sulphonamides, terbinafine, azathioprine, alopurinol, dapsone, minocycline, abacavir and nevirapine have also been described as inducing this syndrome⁴.

We describe a case of carbamazepine-induced hypersensitivity.

CASE REPORT

A retired 63-year-old Caucasian female, born and living in Setúbal, had a convulsive episode, in February 2009 and she was prescribed carbamazepine 400 mg/day. She is still being followed by the Neurology Department. Four weeks later, she developed a maculopapular and pruriginous skin rash on the face and neck, with no other symptoms and she was prescribed oral hydroxyzine 50 mg/day.

The patient went to the ER two days later, due to generalised skin rash, and she was prescribed additional oral prednisolone 40 mg/day. The following day the patient developed fever (38.3°C), facial oedema and fainting, and she returned to the ER.

There was a history of type 2 diabetes *mellitus*, hypertension and dyslipidaemia. The patient was also medicated with perindopril, metformin, glibenclamide and ezetimibe, which had been well tolerated. There was no personal or family history of atopy, drug allergy nor a history of prior viral infection.

Sem história pessoal ou familiar de atopia e alergia medicamentosa. Sem história de infecção viral prévia.

Ao exame objectivo apresentava hiperemia e edema da face, erupção maculopapular generalizada (poupando o couro cabeludo, plantas dos pés e palmas das mãos) (Figura 1), descamação nas extremidades distais, linfadenopatias cervicais, axilares, inguinais e hepatomegalia. As mucosas estavam coradas, hidratadas e não apresentavam lesões.

Analiticamente apresentava leucócitos $13 \times 10^3/\mu\text{L}$ (neutrófilos 61,8%, linfócitos 11,5%, monócitos 8,5%, eosinófilos 17,7% ou 2300 células), ALT 105 U/L (5-40 U/L), AST 47 U/L (5-35 U/L), GGT 343 U/L (10-38 U/L), fosfatase alcalina 97 U/L (30-120 U/L), ureia 27 mg/dL (12-48 mg/dL), creatinina 0,7 mg/dL (0,51-0,95 mg/dL), glicemia 143 mg/dL (60-110 mg/dL), proteínas totais 7,6 g/dL (6,00-9,00 g/dL), albumina 4,4 g/dL (3,5-5,2 g/dL), tempo de protrombina 13 seg (9,5-13 seg), proteína C reactiva de 1,43 mg/dL (<1 mg/dL). Radiografia do tórax, electrocardiograma não apresentavam alterações.

A ecografia abdominal mostrou moderada hepatoesplenomegalia heterogénea, sem lesões ocupando o espaço.

A tomografia computadorizada e ressonância magnética cranioencefálicas realizadas em ambulatório, e de que a doente era portadora, não mostraram lesões vasculares isquémicas, áreas de edema vasogénico e sinais de lesões infiltrativas parenquimatosas encefálicas.

Em face da história medicamentosa, do exame objectivo, alterações hematológicas (leucocitose com linfopenia relativa e eosinofilia, sem linfócitos atípicos), indícios de lesão hepática (elevação das enzimas hepáticas), foi colocada a hipótese de DRESS/DIHS induzida pela carbamazepina (anticonvulsivante aromático) e foi interrompida a terapêutica com este fármaco. Dada a gravidade e imprevisibilidade da evolução clínica, a doente foi internada. Foi medicada com prednisolona 2 mg/kg/dia endovenosa e hidroxizina 75 mg/dia oral.

Apesar da interrupção da terapêutica com carbamazepina e das medidas terapêuticas, houve agravamento

On examination, the patient showed hyperaemia and oedema of the face, generalised maculopapular rash (with the scalp, soles of the feet and palms spared) (Figure 1), desquamation of the distal extremities, cervical, axillary and inguinal lymphadenopathies and enlarged liver. Mucous membranes were normally coloured, hydrated and had no lesions.

Analysis revealed leucocytes $13 \times 10^3/\mu\text{L}$ (neutrophils 61.8%, lymphocytes 11.5%, monocytes 8.5%, eosinophils 17.7% or 2300 cells), ALT 105 U/L (5-40 U/L), AST 47 U/L (5-35 U/L), GGT 343 U/L (10-38 U/L), alkaline phosphatase 97 U/L (30-120 U/L), urea 27 mg/dL (12-48 mg/dL), creatinine 0.7 mg/dL (0.51-0.95 mg/dL), glycaemia 143 mg/dL (60-110 mg/dL), total proteins 7.6 g/dL (6.00-9.00 g/dL), albumin 4.4 g/dL (3.5-5.2 g/dL), prothrombin time 13 secs (9.5-13 secs), reactive C protein 1.43 mg/dL (<1 mg/dL).

Chest X-ray and electrocardiogram were normal. Abdominal ultrasound showed moderate heterogeneous hepatosplenomegaly without any lesions.

CT scan and cranioencephalic magnetic resonance imaging did not show any ischaemic vascular lesions, vasogenic oedema areas or signs of encephalic parenchymatous infiltrative lesions.

The patient's medication, physical examination, haematological changes (leukocytosis with relative lympho-



Figura 1. Exantema maculopapular
Figure 1. Maculopapular skin rash



À esquerda (testes epicutâneos positivos com carbamazepina): 1-carbamazepina a 5% diluída em vaselina; 2-carbamazepina a 10%, 3-carbamazepina a 20%, 4-controlo negativo (vaselina). À direita (testes epicutâneos negativos com outros medicamentos): 1-ezetimiba a 10%; 2-perindopril a 10%

Left: (positive tests to carbamazepine): 1-5% carbamazepine diluted in petrolatum; 2-10% carbamazepine; 3-20% carbamazepine; 4-negative control (petrolatum). Right: (negative tests to other drugs): 1-10% ezetimibe; 2-10% perindopril

Figura 2. Testes cutâneos com carbamazepina

Figure 2. Patch tests with carbamazepine

clínico e analítico nos primeiros quatro dias de internamento. Apenas uma semana depois ficou apirética, houve regressão das linfadenopatias e os parâmetros laboratoriais (enzimas hepáticas e eosinófilos) começaram a normalizar. Provavelmente em virtude da corticoterapia sistémica instituída, verificou-se aumento da glicemia (entre 180-220 mg/dL); contudo, não se verificaram alterações dos valores da tensão arterial. Teve alta duas semanas depois do início do quadro clínico. A resolução completa ocorreu às 8 semanas.

À décima semana foram realizados testes epicutâneos com carbamazepina (concentração de fármaco 5, 10, 20%, em vaselina) com leitura positiva em todas as concentrações às 48 horas (Figura 2). Foi dado à doente um cartão informativo sobre a existência de alergia à carbamazepina e anticonvulsivantes aromáticos, tendo sido observada por neurologista, que lhe prescreveu valproato de sódio 300 mg/dia oral.

paenia and eosinophilia with no atypical lymphocytes) and signs of hepatic lesion (increased hepatic enzymes), gave rise to suspicion of carbamazepine-induced DRESS/DIHS and carbamazepine (an aromatic anticonvulsant drug) was discontinued. The severe and unpredictable nature of the clinical picture led to hospitalization. She was prescribed iv prednisolone 2 mg/kg/day and oral hydroxyzine 75 mg/day.

Despite stopping carbamazepine and starting treatment, there was aggravation of the patient's clinical condition and laboratory results. One week later, the patient was afebrile, the lymph nodes had regressed and the laboratory tests (hepatic enzymes and eosinophils) began to normalize. It was likely that the systemic corticosteroids administered led to increased glycaemia (between 180-220 mg/dL), although there was no change in blood pressure. The patient was discharged after two weeks with complete resolution at eight weeks.

Patch tests with carbamazepine were performed during the tenth week using three concentrations (5, 10 and 20%) in petrolatum. All readings were positive at 48 hours (Figure 2). The patient was provided with an information card detailing her allergy to carbamazepine and aromatic anticonvulsant drugs. She was prescribed oral sodium valproate 300 mg/day.

DISCUSSION

The real incidence of aromatic anticonvulsant drugs associated DRESS/DIHS is unknown, but there is an estimated risk of 1 to 4.1 in 10000 patients⁵ within the first 60 days of treatment. The DRESS/DIHS can be fatal. It is characterised by skin rash, fever, leucocytosis with eosinophilia or atypical lymphocytosis, lymphadenopathies and liver or renal dysfunction. Clinical manifestations usually start within 2 to 6 weeks of treatment⁶.

DISCUSSÃO

A verdadeira incidência de DRESS/DIHS associada ao uso de medicamentos anticonvulsivantes aromáticos é desconhecida, mas o risco estimado para o seu desenvolvimento, nos primeiros 60 dias após o início da terapêutica, é de 1-4,1 por 10 000 doentes⁵. A DRESS/DIHS pode ser fatal e é caracterizada por erupção cutânea, febre, leucocitose com eosinofilia ou linfocitose atípica, linfadenopatias e disfunção hepática ou renal. As manifestações clínicas surgem habitualmente 2-6 semanas após o início da terapêutica⁶.

A erupção cutânea é, mais frequentemente, um exantema maculopapular com ou sem prurido; a pustulose exantemática aguda generalizada, a dermatite exfoliativa ou a eritrodermia e eritema multiforme também já foram descritos⁷. A incidência de reacções adversas mais graves, como a síndrome de Stevens-Johnson e a necrólise epidérmica tóxica, é inferior a 1%. A linfadenopatia é uma manifestação inicial frequente. O órgão interno mais envolvido é o fígado (34-94% dos casos) e as lesões variam entre elevação ligeira das transaminases até necrose hepática fulminante. As manifestação hematológica mais frequente é leucocitose com eosinofilia. As alterações hematológicas podem estar presentes como reacção tóxica (trombocitopenia, neutropenia, agranulocitose) ou reactiva como anemia hemolítica ou linfocitose atípica⁷. A evolução clínica é variável. Se a síndrome for reconhecida precocemente e o medicamento excluído, a resolução ocorre em poucas semanas. A erupção cutânea tem tendência a desaparecer originando discreta descamação da pele. No entanto, em alguns casos, os sintomas persistem ou agravam mesmo após a descontinuação da terapêutica, podendo tornar-se fatal, o que acontece em cerca de 20% dos casos, correlacionando-se com grau de envolvimento renal e hepático³.

O mecanismo exacto de desenvolvimento da DRESS/DIHS associada a anticonvulsivantes aromáticos é desconhecido. Foram identificados pelo menos três componentes que podem contribuir para a sua patogénese: défice ou estrutura anormal da enzima epoxi-hidroxilase, implicada na eliminação de metabólitos dos anticonvulsivantes (arenoóxidos que podem indu-

The most frequent form of skin rash is maculopapular exanthema with or without pruritus; acute generalised exanthematous pustulosis, exfoliative dermatitis and erythroderma and erythema multiforme have also been reported⁷. The incidence of more severe adverse reactions, such as Stevens-Johnson's syndrome and toxic epidermal necrolysis is under 1%. Lymph node enlargement is a common initial manifestation. The most frequently involved internal organ is the liver (34-94% of cases) and the lesions range from slightly elevated liver enzymes to fulminant hepatic necrosis. The most frequent haematological manifestation is leukocytosis with eosinophilia. There may be haematological disorders with toxic reactions (thrombocytopaenia, neutropaenia, agranulocytosis) or reactive changes such as haemolytic anaemia or atypical lymphocytosis⁷. The clinical course varies. If the syndrome is recognised early and the medication discontinued, resolution occurs within a few weeks. The skin rash usually clears up, leaving slight desquamation. In some cases, however, symptoms persist or worsen even after the medication is discontinued and it may be fatal. This happens in approximately 20% of cases, correlating with the degree of kidney and liver involvement³.

The exact mechanism of the development of aromatic anticonvulsant drug associated DRESS/DIHS remains to be elucidated. At least three components which may contribute to its pathogenesis have been identified: deficit or abnormal structure of the epoxide hydroxylase enzyme implicated in the elimination of metabolites of the aromatic anticonvulsants (arene oxides capable of inducing an immunological response and causing cell death); association with reactivation of herpes virus infections or genetic predisposition related with the presence of some HLA (human leukocyte antigen) subtypes⁸. The enzyme deficit leads to the accumulation of toxic intermediaries of the metabolism of the antiepileptic drugs, which can act as prohaptens⁸.

In patients with antiepileptic drug-induced DRESS/DIHS, the T cells specific for carbamazepine have a cy-

zir resposta imunológica e causar morte celular); associação com reactivação de herpes vírus ou predisposição genética relacionada com a presença de alguns subtipos de HLA (*human leukocyte antigen*)⁸. O défice enzimático leva a acumulação de intermediários tóxicos do metabolismo das drogas anticonvulsivantes, os quais podem actuar como pró-haptenos⁸.

Nos doentes com DRESS/DIHS induzida por anticonvulsivantes, as células T específicas para carbamazepina têm actividade citotóxica expressando perforina e também interferona gamma, interleucina 5 e RANTES (*regulated on activation normal T cell expressed and secreted*)⁹. O quadro histológico da DRESS/DIHS inclui infiltrados linfocitários perivasculares compostos, na maior parte, por linfócitos CD4+ e CD8+ com alguns eritrócitos e eosinófilos³.

Os níveis elevados de ECP (proteína catiónica do eosinófilo) associados a eosinofilia podem induzir inflamação tecidual e lesão celular. Foi reportada a eventual utilidade da determinação dos níveis de ECP nos doentes com DRESS/DIHS para o diagnóstico e monitorização¹⁰.

Foi descrita reactivação viral no contexto da DRESS/DIHS, particularmente com o vírus da mononucleose infecciosa (Epstein-Barr), citomegalovírus e herpesvírus humano do tipo 6 (HHV-6)³. Assim, foram considerados sete critérios para diagnóstico desta síndrome: erupção maculopapular, manutenção dos sintomas clínicos após descontinuação da terapêutica, febre, leucocitose, elevação das enzimas hepáticas, linfadenopatia e aumento do título da IgG (imunoglobulina G) para HHV-6³. A necessidade de inclusão deste último critério não é consensual, se existirem as restantes manifestações de forma inequívoca, o que se aplica ao caso descrito. Nos doentes sem critérios de diagnóstico óbvios, esta determinação pode ser decisiva.

Para confirmação do agente etiológico suspeito, a realização de teste epicutâneo com o medicamento em causa pode ser útil. Vários factores podem interferir no resultado final do teste, como: tipo de medicamento testado (positividade mais elevada com carbamazepina e fenitoina), concentração do medicamento e diluente utilizado, *timing* do teste depois da exposição (2-6 meses após a recuperação) e gra-

totoxic activity, expressing perforin plus interferon gamma, interleukin 5 and RANTES (*regulated on activation normal t cell expressed and secreted*)⁹. The histology of DRESS/DIHS includes perivascular lymphocytic infiltrates, mainly composed of CD4+ and CD8+ lymphocytes with some erythrocytes and eosinophils³. The raised ECP (eosinophil cationic protein) levels associated to eosinophilia can induce tissue inflammation and cell damage. The possible usefulness of measuring ECP levels in DRESS/DIHS patients for diagnosis and monitoring has been reported¹⁰.

Viral reactivation has been described as part of the DRESS/DIHS, particularly the infectious mononucleosis virus (Epstein-Barr), cytomegalovirus and type 6 human herpes virus 6 (HHV-6)³. There are 7 diagnostic criteria for this syndrome: maculopapular breakout, maintained clinical symptoms after discontinuation of treatment, fever, leucocytosis, elevated liver enzymes, lymphadenopathies and increased IgG (immunoglobulin G) for HHV-6³. There is no consensus as to the inclusion of this last criterion, if the other manifestations are unequivocally present, as in our case. In patients with no obvious diagnostic criteria, the presence of this criterion may be decisive.

Skin tests to the drug in question are useful to confirm the aetiological agent. A series of factors can interfere with the final result of the test. These include the type of drug tested (a higher positive reaction to carbamazepine and phenytoin), the concentration of the drug and diluting agent used, the timing of the test in relation to exposure (2 to 6 months after recuperation) and the severity of the clinical picture. The positive predictive value (PPV) under optimal conditions is 80 to 90%¹¹. The recommendation is to run a repeat skin test within a few months of a negative result, since late positive results have been seen. Lymphocyte transformation tests (LTT) with carbamazepine and its metabolites have been used as an ancillary diagnostic aid³, but there is some debate about its

vidade do quadro clínico. O valor preditivo positivo (VPP) em condições ótimas é de 80-90%¹¹. Se o teste epicutâneo inicial foi negativo, recomenda-se a sua repetição alguns meses depois (foram reportados resultados positivos retardados). O teste de transformação linfocitária (TTL) com a carbamazepina e os seus metabólitos tem sido usado como coadjuvante na confirmação diagnóstica³, mas a sua utilização não é consensual, já que a técnica tem várias limitações. No caso presente, o mesmo não foi realizado dada a positividade do teste epicutâneo e o respectivo VPP elevado.

O tratamento da DRESS/DIHS consiste na interrupção obrigatória da terapêutica com o medicamento suspeito e administração de corticosteróides e anti-histamínicos até à recuperação completa. A monitorização hematológica e bioquímica é importante.

Existe reatividade cruzada entre os anticonvulsivantes aromáticos na ordem dos 70-80%. Assim, estes doentes não devem ser medicados com anticonvulsivantes do grupo da fenitoína, carbamazepina e fenobarbital⁷. Foram descritos casos de predisposição familiar (provavelmente devido ao défice hereditário de epoxi-hidroxilase e capacidade reduzida de eliminar arenoóxidos) e os familiares destes doentes devem ser avisados da possibilidade de desenvolvimento desta síndrome se tiverem que fazer terapêutica com anticonvulsivantes aromáticos. Normalmente, o ácido valproico e as benzodiazepinas são bem tolerados.

CONCLUSÃO

A DRESS/DIHS associada a anticonvulsivantes aromáticos deve ser considerada em qualquer doente tratado com carbamazepina, fenitoína ou fenobarbital que se apresenta com erupção cutânea, febre e linfadenopatias. A medicação deve ser imediatamente interrompida. O diagnóstico é clínico, podendo os testes epicutâneos e o TTL ser úteis na sua confirmação. Embora esta síndrome seja rara, o seu reconhecimento é essencial na prevenção da morbilidade e mortalidade.

use, as the technique has limitations. This test was not performed in our case study, in view of the positive skin test and the respective high PPV.

DRESS/DIHS treatment consists of discontinuing the suspect drug and administering corticosteroids and antihistamines until complete recovery. Haematological and biochemical monitoring is important.

There is a 70 to 80% cross-reactivity between aromatic anticonvulsant drugs, implying these patients should not be medicated with anticonvulsants of the phenytoin group, carbamazepine and phenobarbital⁷. Family predisposition cases have been seen, probably due to a hereditary deficit of epoxide hydroxylase and reduced capacity to eliminate arene oxides, and the families of these patients should be warned about the possibility of developing this syndrome if they undergo treatment with aromatic anticonvulsant drugs. Valproic acid and benzodiazepines are normally well tolerated.

CONCLUSION

Aromatic anticonvulsant drugs associated DRESS/DIHS should be considered in any patient treated with carbamazepine, phenytoin or phenobarbital who presents with fever, skin rash and lymphadenopathies. The medication should be immediately discontinued. The diagnosis is clinical, and skin and LTT tests can help in confirming diagnosis. Although rare, recognition of this syndrome is essential in preventing morbidity and mortality.

Contacto / Contact:

Irina Didenko

irinasetubal@yahoo.com.br

REFERÊNCIAS / REFERENCES

1. Kapoor N, Hamilton RJ. Toxicity, carbamazepine. [Internet homepage] [updated Aug 14, 2008]. Available from: <http://www.emedicine.com/emerg/topic77.htm>
2. Mesec A, Percovic T, Lunder T, Sibanc B. Carbamazepine hypersensitivity syndrome presenting as vasculitis of the CNS [letter]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66: 249-50.
3. Shiohara T, Takahashi R, Kano Y. Drug-induced hypersensitivity syndrome and viral reactivation. In: Pichler WJ (Ed.). *Drug Hypersensitivity*. 1st ed. Basel: Karger, 2007: 251-66.
4. Son CH, Lee CU, Roh MS, Lee SK, Kim KH, Yang DK. Acute generalized exanthematous pustulosis as a manifestation of carbamazepine hypersensitivity syndrome. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008; 18(6): 461-64.
5. Leeder JS. Mechanism of idiosyncratic hypersensitivity reactions to antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1998; 39(Suppl.7): S8-S16.
6. Kano Y, Shiohara T. The variable clinical picture of drug-induced hypersensitivity syndrome/drug rash with eosinophilia and systemic symptoms in relation to the eliciting drug. *Immunol Allergy Clin North Am* 2009; 29: 481-501.
7. Schlienger RG, Shear NH. Antiepileptic drug hypersensitivity syndrome. *Epilepsia* 1998; 39 (Suppl 7): S3-S7.
8. Bohan KH, Mansuri TF, Wilson NM. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: implication for pharmaceutical care. *Pharmacotherapy* 2007; 27(10): 1425-39.
9. Gaig P, Garcia-Ortega P, Baltasar M, Bartra J. Drug neosensitization during anticonvulsant hypersensitivity syndrome. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006; 16: 321-26.
10. Allam JP, Paus T, Reichel C, Bieber T, Novac N. DRESS syndrome associated with carbamazepine and phenytoin. *Eur J Dermatol* 2004; 14: 339-42.
11. Elzagallaai AA, Knowles SR, Rieder MJ, Bend JR, Shear NH, Koren G. Patch testing for the diagnosis of anticonvulsant hypersensitivity syndrome: a systematic review. *Drug Saf* 2009; 32(5): 391-408.