

## CASO CLÍNICO

# Reacción a drogas con eosinofilia y compromiso sistémico (DRESS)

## *Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome (DRESS)*

Karen Paucar<sup>1</sup>, Manuel Del Solar<sup>2</sup>, Francisco Bravo<sup>3,4</sup>, Martín Salomón<sup>4</sup>, Lucie Puell<sup>4</sup>, Karina Feria<sup>4</sup>, César Ramos<sup>4</sup>, Patricia Giglio<sup>4</sup>.

### RESUMEN

Desde que se definió la reacción a drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) como un síndrome asociado a una gran variedad de medicamentos y de etiología multifactorial, se han reportado numerosos casos. Dicho síndrome cumple con criterios clínicos, alteraciones hematológicas y compromiso sistémico, con una tasa de mortalidad del 10%, secundaria a toxicidad hepática o miocarditis. En nuestro país se encuentra generalmente asociado a fármacos antituberculosos, como es el caso que presentamos a continuación.

**Palabras clave.** Reacción a drogas con eosinofilia y compromiso sistémico, DRESS, Fármacos antituberculosos.

### SUMMARY

Since the drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) was first described as syndrome associated with a variety of medications of diverse etiology, numerous cases have been reported. This syndrome meets clinical, haematological and systemic involvement, with a mortality rate of 10%, secondary to liver toxicity, or myocarditis. In our country it is generally associated with antituberculosis drugs, as is the case presented below.

**Keywords.** Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS, Antituberculosis drugs

## INTRODUCCIÓN

La reacción a drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS por sus siglas en inglés) es un raro síndrome de efectos adversos graves, asociado a una variedad de medicamentos<sup>1</sup>.

Este síndrome suele desarrollarse 3 a 6 semanas después del tratamiento inicial con el fármaco causante y se caracteriza por una erupción cutánea máculo-papular, fiebre alta (38°C), disfunción hepática, leucocitosis con eosinofilia y un aumento del número de linfocitos atípicos. El síndrome DRESS se asocia a diferentes fármacos y entre los más frecuentemente implicados se encuentran los

anticonvulsivantes, sulfasalazina, alopurinol y minociclina. También ha sido asociado, en casos severos, a reactivación del virus del herpes humano 6 (VHH-6)<sup>2</sup>.

Este síndrome se presenta con una constelación de síntomas y signos; las principales características son: erupción cutánea después de la exposición al fármaco desencadenante, fiebre, alteraciones hematológicas (eosinofilia y linfocitosis atípica) y participación de uno o más órganos, observándose con mayor frecuencia compromiso hepático (elevación de transaminasas séricas)<sup>3</sup>.

Describimos el caso de un paciente que presentó reacción a drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos posterior al tratamiento con fármacos antituberculosos.

<sup>1</sup> Residente de dermatología. Hospital Cayetano Heredia. Lima-Perú.

<sup>2</sup> Médico dermatólogo jefe del Servicio de Dermatología. Hospital Cayetano Heredia. Lima-Perú.

<sup>3</sup> Médico dermatopatólogo asistente del Servicio de Dermatología. Hospital Cayetano Heredia. Lima-Perú.

<sup>4</sup> Médico dermatólogo asistente del Servicio de Dermatología. Hospital Cayetano Heredia. Lima-Perú.

Correspondencia: Karen Paucar a karenleotwin@hotmail.com

## CASO CLÍNICO

Paciente varón de 21 años de edad, natural y procedente de Lima, con diagnóstico de tuberculosis pulmonar (por criterio radiológico: infiltrado apical derecho; un episodio de hemoptisis; BK(-) en tres muestras y contacto positivo), en tratamiento antituberculoso esquema I iniciado 36 días antes de la consulta, el cual mantuvo hasta el día del ingreso al Hospital Nacional Cayetano Heredia (HNCH).

El paciente presentaba un tiempo de enfermedad de 34 días, caracterizado por prurito generalizado, por lo que recibe tratamiento sintomático con antihistamínicos. Se agrega, 15 días antes del ingreso, rash morbiliforme en tórax y extremidades, y sensación de alza térmica. Acude a un médico particular, quien le diagnostica faringitis, aplicándole penicilina más dexametasona; diez días antes de la consulta presenta disnea a moderados esfuerzos y tos seca, persistiendo con fiebre cuantificada de 38 a 39°C a lo largo del día; finalmente ocho días antes del ingreso el rash se generaliza y la disnea incrementa, presentándose a esfuerzos leves. El paciente nota además disminución del flujo urinario, por lo cual se decide su hospitalización, ingresando a la unidad de cuidados intensivos (UCI), en disfunción multiorgánica (insuficiencia respiratoria con necesidad de apoyo respiratorio no invasivo, disfunción renal y hepática) (Fotografía 1).

En UCI se brinda al paciente soporte hemodinámico y oxígeno, se suspenden fármacos antituberculosos, antihistamínicos y corticoides sistémicos en pulsos (metilprednisolona).



Fotografía 1. Paciente hospitalizado en UCI del HNCH.

Al examen físico de piel se apreció un rash máculo-papular generalizado (Fotografías 2 a 3), que respetaba palmas, plantas y zona genital; con edema labial (Fotografía 4) y linfadenopatías cervicales palpables de 2cm de diámetro, muy dolorosas (Fotografía 5). A nivel del aparato respiratorio el murmullo vesicular pasaba disminuido en ambas bases pulmonares con crépitos bibasales, motivo por el cual se tomó una radiografía de tórax, observándose infiltrado alveolo-intersticial bilateral en los 2/3 inferiores y ápices de ambos hemitórax (Fotografía 6). Ante dicho hallazgo se realizó tinción PAP de esputo, para búsqueda de eosinófilos, la cual resultó positiva (Fotografía 7).



Fotografía 2. Rash máculo-papular confluyente en abdomen.



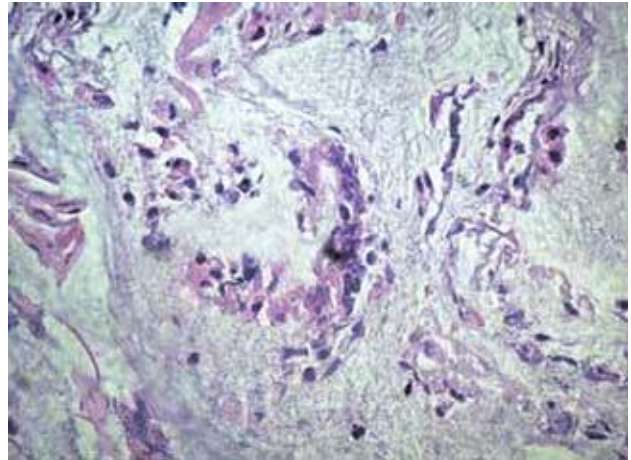
Fotografía 3. Extensión de rash máculo-papular en piernas.

Entre los exámenes auxiliares se encontró leucocitosis con eosinofilia (leucocitos: 9 200/mm<sup>3</sup>; eosinófilos: 42%); disociación urea-creatinina (urea: 63.2mg/dl; creatinina: 2.3mg/dl); elevación de transaminasas hepáticas (TGO: 256UI/l y TGP: 263UI/l) e hipoalbuminemia (albúmina: 2.2mg/dl).

En la biopsia cutánea se apreció extravasación de glóbulos rojos (Fotografía 8) y un infiltrado inflamatorio perivascular de linfocitos con focos de infiltrados de eosinófilos (Fotografía 9).



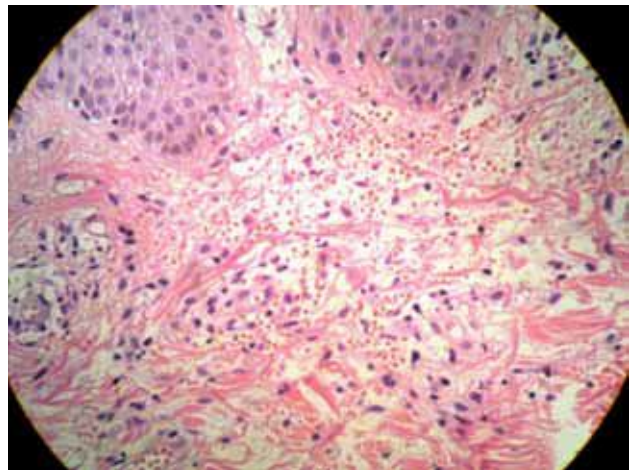
Fotografía 4. Edema labial y descamación.



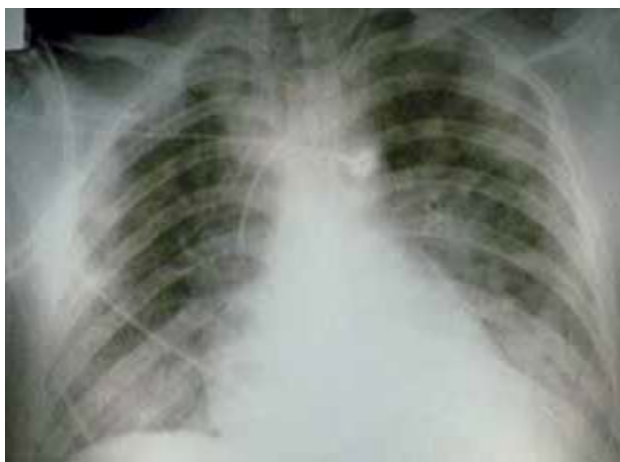
Fotografía 7. Eosinófilos en muestra de esputo. PAP 40X.



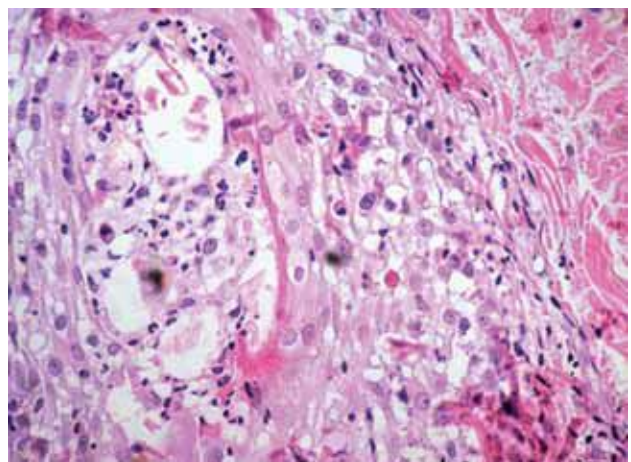
Fotografía 5. Linfadenopatías cervicales bilaterales dolorosas.



Fotografía 8. Focos de extravasación de glóbulos rojos. HE 10X.



Fotografía 6. Infiltrado alveolo-intersticial bilateral en los 2/3 inferiores y ápices de ambos hemitórax.



Fotografía 9. Infiltrado inflamatorio perivascular de linfocitos con focos de infiltrados de eosinófilos. HE 40X.

## DISCUSIÓN

Aproximadamente hace medio siglo atrás se acuñaron términos como síndrome sulfona o síndrome dapsona para definir al DRESS, los cuales no eran informativos debido a que diferentes fármacos pueden producir este patrón de reacción de hipersensibilidad. A partir de la fecha se han propuesto diferentes nombres para describir dichos síntomas: síndrome sulfona dapsona-inducido, síndrome de hipersensibilidad a disulfona, síndrome de hipersensibilidad a sulfonamidas, síndrome de hipersensibilidad fenitoína/dilantina, síndrome de hipersensibilidad inducido por carbamazepina, síndrome de hipersensibilidad a alopurinol, síndrome de hipersensibilidad a anticonvulsivantes e hipersensibilidad a los agentes anticonvulsivantes aromáticos, entre otros<sup>3</sup>.

También conocido como síndrome de hipersensibilidad, se define este síndrome como un estado de reactividad alterada, en el que el cuerpo reacciona con una respuesta inmunitaria exagerada a una sustancia extraña. Se sospecha que la hipersensibilidad es responsable de la mayoría de las reacciones idiosincrásicas a las drogas; por lo tanto la denominación de hipersensibilidad debe aplicarse a todas estas reacciones y no sólo para un patrón específico<sup>4</sup>. Es así que se han propuesto diferentes acrónimos, síndrome DRESS por Bocquet y Roujeau, y síndrome de hipersensibilidad multiorgánica retardada inducida por drogas (DIDMOHS) por Sontheimer y Houpt<sup>5</sup>.

Ante la variada nomenclatura debemos considerar que las siglas DIDMOHS no incluyen eosinofilia o linfocitosis atípica, que son útiles para reconocer el síndrome y cruciales para la inducción de lesiones en la piel y otros órganos. Por lo que DRESS sería un acrónimo más apropiado para describir éste patrón de reacción de hipersensibilidad<sup>4</sup>.

Debemos tener en cuenta que la reacción de hipersensibilidad es en realidad más retardada de lo que muchas erupciones a otras drogas, es decir, generalmente demora de 2 a 6 semanas en vez de 1 a 3 semanas. La participación multiorgánica está presente también en otros subconjuntos de reacciones retardadas a fármacos como en la necrosis epidérmica tóxica (NET) o en la vasculitis. Los pulmones pueden ser afectados tanto en NET como en los síndromes de hipersensibilidad (DIDMOHS y DRESS), pero las lesiones pulmonares son diferentes; se observa necrosis del epitelio bronquial y edema lesional en NET, a diferencia de una neumonía intersticial eosinofílica, en el síndrome de hipersensibilidad<sup>4</sup>.

Aunque la patogénesis de DRESS no ha sido claramente dilucidada, parece ser que el proceso es multifactorial<sup>6</sup>. Esto incluye factores propios del paciente, fármacos e interacciones con virus<sup>3</sup>. En DRESS, una predisposición genética puede explicar la susceptibilidad a algunos medicamentos. Recientemente HLAB\*5801 fue descrito

como un marcador genético para reacción medicamentosa grave inducida por alopurinol en pacientes chinos. También se ha observado polimorfismo en la región promotora del factor de necrosis tumoral en pacientes con hipersensibilidad a carbamazepina<sup>7</sup>.

Diversos fármacos han sido descritos en reportes de casos y series de casos, incluyendo anticonvulsivantes (por ejemplo fenitoína, carbamazepina, lamotrigina y ácido valproico), antimicrobianos (como vancomicina, tres fármacos antituberculosos, minociclina, nevirapina, dapsona y trimetoprim), alopurinol, agentes biológicos (imatinib y efalizumab), antiinflamatorios no esteroideos (entre ellos celecoxib e ibuprofeno), quinina, sulfasalazina, alfa eritropoyetina y bupropion<sup>3</sup>. En nuestro hospital, del año 2008 al 2010, se han registrado un total de ocho casos de DRESS, de los cuales cinco fueron producidos por fármacos antituberculosos.

Existe una asociación edad-fármaco específica, los antibióticos comúnmente son los desencadenantes en jóvenes, mientras que los anticonvulsivantes y alopurinol fueron más frecuentemente implicados en adultos<sup>3</sup>.

Algunos metabolitos de los fármacos implicados juegan un papel importante en su patogénesis, como ejemplo tenemos al oxipurinol, metabolito de alopurinol y arena-óxidos, de la fenitoína, carbamazepina y fenobarbital, obtenidos por acción del citocromo p450. Los antimicrobianos, como las sulfamidas, son metabolizados por el citocromo p450 para formar metabolitos de hidroxilamina y nitrosaminas. Se cree que estos metabolitos activos se unen a dianas celulares, produciendo antígenos inmunogénicos (hipótesis del hapteno) o causan citotoxicidad directa facilitando un medio de citoquinas que promueve una respuesta inmune para eliminar estas células (hipótesis del peligro)<sup>3</sup>.

Además el metabolismo normal de los anticonvulsivantes aromáticos implica la conversión de un anillo de benceno en un metabolito arena-óxido altamente inestable por una enzima microsomal en el sistema del citocromo p450, conocida como epóxido hidrolasa. Se cree que la deficiencia de epóxido hidrolasa y la consiguiente acumulación de metabolitos tóxicos pueden desencadenar el síndrome DRESS<sup>6</sup>.

Un gran avance en la comprensión de la patogénesis de DRESS fue la identificación de los virus herpes, en particular VHH-6. La reactivación del VHH-6 se ha demostrado en muchos pacientes con DRESS y es considerada como un criterio diagnóstico en el grupo de consenso japonés. También se reporta asociación con otros virus como el citomegalovirus o Epstein-Barr<sup>7</sup>.

Como criterios diagnósticos para DRESS tenemos: 1) la sospecha de reacción medicamentosa (rash en asociación con fármacos); 2) la presencia de alteraciones hematológicas (eosinofilia mayor o igual a  $1.5 \times 10^9/L$  o presencia de linfocitos atípicos); y 3) compromiso sistémico caracterizado

por adenopatías mayores a 2cm de diámetro, hepatitis con elevación de las transaminasas en más de dos veces su valor normal, neumonitis intersticial, nefritis intersticial, carditis y tiroiditis, entre otros<sup>8</sup>. Para el diagnóstico clínico se toma en cuenta la presencia de fiebre y erupción cutánea; entre las manifestaciones comunes se incluyen exantema difuso, púrpura o ampollas y edema facial<sup>9</sup>.

Dentro de los exámenes auxiliares la elevación de los niveles de enzimas hepáticas fue el hallazgo más frecuentemente relacionado con afectación de órganos internos (transaminasemia con o sin hiperbilirrubinemia). En segundo lugar el compromiso renal, llegando a insuficiencia renal, fue significativamente mayor en el grupo de pacientes que usaron alopurinol, seguido por el compromiso pulmonar, cardíaco y pancreático. En los pacientes con compromiso cardíaco no se observó elevación de enzimas cardíacas específicas. Las alteraciones hematológicas incluyen linfocitosis, linfocitopenia, presencia de linfocitos atípicos, eosinofilia y trombocitopenia. Además se detectaron IgG reactiva a Epstein-Barr virus y citomegalovirus, pero IgM reactiva con estos virus no fue detectada<sup>9</sup>.

En los hallazgos histopatológicos las biopsias mostraron diversos grados de vacuolización basal, disqueratosis, exocitosis, edema de la dermis e inflamación perivascular superficial de linfocitos con o sin eosinófilos; no se observaron células atípicas<sup>9</sup>.

La tasa de mortalidad del 10% asociada con el síndrome DRESS suele ser secundaria a la toxicidad hepática o miocarditis<sup>1</sup>.

El tratamiento comienza con el reconocimiento y la suspensión inmediata del fármaco responsable, así como vigilancia de compromiso de órganos<sup>3</sup>. De acuerdo a la severidad, se puede comenzar con tratamiento de soporte y antihistamínicos orales, de ser leve<sup>9</sup>.

Chen et al utilizaron corticosteroides sistémicos de diferente duración, metilprednisolona intravenosa (40-120mg/d) o prednisolona oral (30-60mg/d), con titulación. Las indicaciones incluyeron compromiso sistémico grave o multiorgánico, con la exclusión de infección. También se administró inmunoglobulina intravenosa y ningún paciente fue tratado con otro inmunosupresor<sup>9</sup>. En casos severos, algunos recomiendan evaluar nuevas modalidades de tratamiento, como gammaglobulina intravenosa y medicamentos antivirales como valganciclovir<sup>7</sup>.

## CONCLUSIÓN

La reacción a drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos es un síndrome asociado a una gran variedad de medicamentos. En nuestro país se reportan con mayor frecuencia casos asociados a fármacos antituberculosos, como el caso presentado en este reporte.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. SHAUGHNESSY KK, BOUCHARD SM, MOHR MR, HERRE JM, SALKEY KS. Minocycline-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome with persistent myocarditis J Am Acad Dermatol. 2010;62(2):315-8.
2. KAWAKAMI T, FUJITA A, TAKEUCHI S, MUTO S, SOMA Y. Drug-induced hypersensitivity syndrome: drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome induced by aspirin treatment of Kawasaki disease. J Am Acad Dermatol. 2009;60(1):146-9.
3. ANG CC, WANG YS, YOOUSUFF EL, TAY YK. Retrospective analysis of drug-induced hypersensitivity syndrome: a study of 27 patients. J Am Acad Dermatol. 2010;63(2):219-27.
4. BOCQUET H, BAGOT M, ROUJEAU J. DIDMOHS: a proposed consensus nomenclature for the drug-induced delayed multiorgan hypersensitivity syndrome (in reply). Arch Dermatol. 1998;134(7):875-6.
5. SONTHEIMER RD, HOUP T KR. DIDMOHS: a proposed consensus nomenclature for the drug-induced delayed multiorgan hypersensitivity syndrome. Arch Dermatol. 1998;134(7):874-5.
6. TURNE RB, KIM CC, STREAMS BN, CULPEPPER K, HAYNES HA. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome associated with Bellamine S, a therapy for menopausal symptoms. J Am Acad Dermatol. 2004;50(5 Suppl):S86-9.
7. ESHKI M, ALLANORE L, MUNETTE F, MILPIED B, GRANGE A, GUILLAUME JC, et al. Twelve-year analysis of severe cases of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: a cause of unpredictable multiorgan failure. Arch Dermatol. 2009;145(1):67-72.
8. WOLF R, ORION E, MARCOS B, MATZ H. Life-threatening acute adverse cutaneous drug reactions. Clin Dermatol. 2005;23(2):171-181.
9. CHEN YC, CHIU HC, CHIA CY. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: a retrospective study of 60 cases. Arch Dermatol. 2010;146(12):1373-9.