

Síndrome de DRESS en una niña con tumor cerebral.

KEYLA MILENA MENESES¹, FRANK SERRATO ROA², ANDREA CAROLINA ZARATE VERGARA³,
IRINA SULEY TIRADO PÉREZ⁴.

Resumen:

El síndrome DRESS (Reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos) es una toxidermia sistémica poco frecuente, caracterizada principalmente por rash, fiebre, disfunción hepática y eosinofilia. Se puede presentar luego de la exposición a ciertos fármacos, con una elevada mortalidad entre el 10% y 30 % de los casos. El diagnóstico no es tan sencillo, por la amplia variedad en la presentación clínica y pruebas de laboratorio. Generalmente, las enfermedades de base y comorbilidades afectan el curso natural y empeoran el pronóstico. Se presenta el caso, de una niña que desarrolla síndrome de DRESS durante su hospitalización en cuidado intensivo.

Palabras clave: Síndrome DRESS, hipersensibilidad a medicamentos, carbamazepina.

DRESS Syndrome in a child with brain tumor.

Summary:

DRESS syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) is a rare systemic toxidermia, characterized mainly by rash, fever, hepatic dysfunction and eosinophilia. It can occur after exposure to certain drugs, with an elevated mortality between 10% and 30% of cases. Because of the wide variety of clinical presentation and laboratory tests, the diagnosis is not easy. Generally, the underlying diseases and comorbidities affect the natural course and complicate the prognosis. We present the case of a girl who develops DRESS syndrome during her hospitalization in intensive care.

Key words: DRESS syndrome, drug hypersensitivity, carbamazepine

1. Residente de cuidado intensivo pediátrico.*
2. Médico pediatra intensivista.*
3. Médico epidemiólogo, residente de cuidado Intensivo pediátrico.*
4. Médico epidemiólogo, máster en cuidado paliativo pediátrico, presidente de cuidado intensivo pediátrico*

* Afiliación: Universidad de Santander, Unidad de cuidado intensivo pediátrico, Hospital Internacional de Colombia, Piedecuesta, Santander, Colombia.

Autor de correspondencia: Irina Suley Tirado Perez.
Correo Electronico:
irinasuley@gmail.com

Introducción

El síndrome DRESS es un síndrome potencialmente letal que incluye una reacción cutánea grave, fiebre, anomalías hematológicas (eosinofilia o linfocitos atípicos). Además, se pueden presentar manifestaciones graves de inicio tardío que se presentan entre la segunda y la sexta semana después de administrar el fármaco responsable, se puede presentar el agravamiento de los síntomas incluso después de haber suspendido el fármaco causante¹.

La incidencia estimada de esta patología es de 1 a 1000 por cada 10 000 exposiciones farmacológicas, y su incidencia es de 0.4 casos por 1 000 000 habitantes en la población general; los pacientes pediátricos tienen un alto riesgo de desarrollar el síndrome DRESS debido a la mayor incidencia de convulsiones en la primera década de la vida. Entre los fármacos anticonvulsivos, los aromáticos (como la carbamazepina, la lamotrigina y la fenitoína) se asocian con mayor frecuencia al desarrollo de DRESS, en comparación con los no aromáticos¹.

El diagnóstico del síndrome de DRESS es difícil debido a la gran variabilidad de patrones tanto de afección cutánea como de la afectación de otros órganos, así como por la diversidad de términos usados para la definición de esta entidad clínica (hipersensibilidad inducida por medicamentos, hipersensibilidad multiorgánica tardía inducida por medicamentos y síndrome de hipersensibilidad inducida por medicamentos^{1,2}).

Caso Clínico

Escolar femenino de 9 años con sintomatología caracterizada por cefalea y vómito a quien se le diagnosticó por tomografía un tumor en región pineal que obstruyó el III ventrículo. Se realizó una derivación ventrículo peritoneal y biopsia que reportó histopatología para un glioblastoma multiforme, en plan de quimioterapia. Dentro de la evolución cursó con ventriculitis por lo cual requirió antibioticoterapia por 21 días con vancomicina. A los 2 días presentó edema palpebral, fiebre, rash generalizado maculo-papular, algunas de aspecto vasculítico, muy pruriginosas, de aparición céfalocaudal, pero con predominio acentuado en miembros inferiores, (figuras 1 y 2). La paciente en ese momento recibió tratamiento con losartán y nifedipino para hipertensión arterial, carbamazepina y dipirona, las cuales fueron

suspendidas luego de la aparición del rash. Se instauró tratamiento para la epilepsia con levetiracetam. Los laboratorios revelaron alteración de las enzimas hepáticas, proteína C reactiva elevada, leucocitosis, extendido de sangre periférica con linfocitos atípicos (14%) y células de aspecto inmaduro (12%). (Tabla 1). La ecografía hepatobiliar demostró únicamente barro biliar. El rastreo para virus hepatotróficos Herpes I y II, Eipstein Barr, Citomegalovirus, hepatitis B, A y C fueron negativos. Se sospechó un síndrome de DRESS y se indicó soporte hidroelectrolítico, antihistamínicos y 3 pulsos de 30 mg/kg de metilprednisolona. A las 12 horas presentó empeoramiento de su estado general, con requerimiento de oxígeno suplementario, inadecuada perfusión distal, y aumento en la extensión del rash, tornándose de aspecto más violáceo de predominio en miembros inferiores. Por sospecha de reactivación infecciosa y factores de riesgo inmunológicos se reinició cubrimiento antibiótico con vancomicina y cefepima. A las 6 horas la paciente presentó deterioro neurológico con glasgow en la valoración de 7/15 iniciando protocolo de protección y aseguramiento de la vía aérea. Se realizó tomografía de cráneo el cual demostró severa ventriculomegalia y neurocirugía realizó ventriculostomía externa de urgencia. Se tomaron cultivos de líquido cefalorraquídeo y hemocultivo con crecimiento rápido de *E. Coli* multisensible. La paciente presentó deterioro hemodinámico, actividad eléctrica sin pulso, se realizaron maniobras de reanimación avanzada durante 20 minutos sin respuesta y muere minutos después.



Figura 1. Lesiones eritematosas pruriginosas vasculíticas que conflúan en miembros inferiores luego de retirar carbamazepina.



Figura 2. Lesiones eritematosas maculopapulares en tronco y cuello, confluencia en zonas de pliegue.

Tabla 1 Evolución de las pruebas de laboratorio

Secuencia desde inicio rash	16/02	17/02	18/02	20/02	21/02
WBC (/mm ³)	22.300	21.010	13.300	4.050	15.700
Eosinófilos (%)	1.45	1.73	3,73 %	3,84%	2,85%
Plaquetas	204.000	185.000	212.000	164.000	16.000
Neutrófilos / linfocitos (%)	27/34,9	18,9/59,2	40,9/49,10	70.2/19,2	43,9/48
Proteína C reactiva mg/dl	101	53	53,9	36	101
AST / ALT (U/L)	1399/2117	491/1771	163/1253	98/602	130/904
GGT U/L	1313	1360	2009	2844	2844
Bilirrubinas Total/directa (mg/dl)	2,53/ 1,75	2,91/1,93	4,43/3,29	5,43/3,82	
BUN/creatinina (mg/dl)	1 4,4/0,42	15,4/0,38		16/0,45	24/0,61

Discusión

DRESS es el acrónimo en inglés de un exantema asociado a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos, previamente denominado síndrome de hipersensibilidad inducido por drogas. Constituye una reacción adversa a medicamentos, potencialmente mortal, caracterizada por una erupción cutánea polimorfa asociada a fiebre, linfadenopatías y compromiso multiorgánico con eosinofilia². Se estima que afecta aproximadamente del 2 al 3% de los pacientes hospitalizados que recibe algún tratamiento sistémico. Las reacciones adversas a medicamentos son menos frecuentes en niños que en adultos, pero potencialmente graves, con una mortalidad estimada en el 10% para el síndrome de DRESS, 1-5% para el síndrome de

Stevens-Johnson, 25-30% para necrólisis epidérmica tóxica y menos de un 5% en pustulosis exantémica generalizada, con una alta tasa de complicaciones y secuelas³. Los pacientes con antecedentes personales o familiares de DRESS, así como la presencia de inmunodeficiencias primarias o adquiridas y las neoplasias constituyen los factores de riesgo más frecuentes para adquirir este tipo de farmacodermias⁴. La edad media al diagnóstico es aproximadamente 51,4 años para hombres y 55,7 años para mujeres, considerando solamente 7% de los pacientes menores 20 años son afectados⁵. Típicamente, este síndrome ocurre entre 3 semanas a 3 meses después del inicio de terapias farmacológicas con drogas que han sido relacionadas entre estas la carbamazepinas, fenitoína, fenobarbital, lamotrigina, allopurinol, minociclina y nevirapina entre otras⁶.

En un comienzo el cuadro se denominó síndrome de hipersensibilidad a anticonvulsivantes, por su ocurrencia frente al uso de estos fármacos, sin embargo, el diagnóstico se amplió a DRESS, ya que existen otros medicamentos implicados en esta patología⁷. La patogenia se conoce parcialmente diferentes mecanismos han sido implicados en su desarrollo, incluyendo factores inmunológicos, genéticos (el riesgo se eleva hasta un 25% si un familiar de primer grado padece el síndrome), defectos de desintoxicación que conducen a la formación de metabolitos reactivos y reacciones inmunológicas posteriores, de acetilación lenta y de reactivación de herpes humano, incluyendo el HHV-6 y HHV-7 y el virus del Epstein- Barr⁸.

Esta patología se caracteriza por un inicio abrupto caracterizado por aparición de rash máculopapular y morbiliforme en cara y se expande hacia el tronco y extremidades, fiebre >38°, en algunas ocasiones hay alguna infección viral precedente. Es muy infrecuente la afectación de mucosas, pero se pueden presentar manifestaciones como conjuntivitis, queilitis, erosiones de la cavidad bucal y genital. Entre las manifestaciones extracutáneas, se suelen presentar adenopatías de predominio axilar y hepatoesplenomegalia⁶. Dentro de las manifestaciones hematológicas se destaca la anemia, linfocitosis en algunos casos atípicos y eosinofilia (70% de los casos) siendo estas dos últimas las más frecuentes. En cuanto a la afectación de órganos internos, el más comprometido suele ser el hígado en un 64 % de los casos, con elevación de transaminasas hasta hepatitis tóxica o colestática, pudiendo evolucionar a necrosis total. La elevación de las transaminasas puede alcanzar de 10 a 20 veces su valor normal, también la GGT y la fosfatasa alcalina estarán elevadas en un 50 a 60% de los casos. La afectación pulmonar es infrecuente, sin embargo, en los casos de

presentación se caracteriza por disnea, tos seca, broncoespasmo e hipoxemia. Se han descrito caso de bronquiolitis obliterante, neumonía, y sangrado broncoalveolar⁹. Otro órgano que puede verse afectado es el riñón, solo alrededor de un 11%, aunque las drogas relacionadas son el alopurinol, carbamazepina y dapsona. La ecografía suele ser normal en un 14% de los casos, pudiendo necesitar diálisis transitoria. En cuanto a la afectación cardíaca, la manifestación usual es la carditis y pericarditis. La miocarditis se presenta semanas o meses después del episodio de DRESS. Otras manifestaciones inespecíficas son la artritis, miositis, pancreatitis, meningoencefalitis y alteraciones tiroideas⁹.

EL diagnóstico del síndrome DRESS es clínico, se debe tener en cuenta el antecedente de ingesta de drogas y los criterios diagnósticos que están basados en la clínica cutánea, alteraciones hematológicas y afectación sistémica. El European Register of Severe Cutaneous Adverse Reactions, desarrolló una tabla diagnóstica, basada en los hallazgos clínicos, la extensión de lesiones cutáneas, compromiso de órganos internos y el curso clínico, de acuerdo a esto se clasifica como definitivo, probable o posible (Tabla 2). Por otra parte, el Japanese Research Committee on Severe Cutaneous Adverse Reaction plantearon otra serie de criterios diagnósticos dentro de los cuales incluyen la importancia del VH6 en su etiopatogenia y clasifican de acuerdo con un score de 7, un síndrome de DRESS típico cumple todos los criterios y si presenta solo 5 de estos se considera un DRESS atípico (Tabla 3)^{3,10}.

Tabla 2 Criterios diagnósticos RegiSCAR para síndrome DRESS

- | | |
|----|--|
| 1. | Rash agudo |
| 2. | Sospecha de reacción asociada a drogas |
| 3. | Hospitalización |
| 4. | Fiebre (> 38°) |
| 5. | Anormalidades de laboratorio |
| a. | Linfocitosis por encima del valor normal |
| b. | Recuento plaquetario bajo |
| c. | Eosinofilia |
| 6. | Compromiso de más de un órgano interno |
| 7. | Nódulos linfoides (más de 2 sitios) |

Puntaje total: <2 excluye, 2-3 posible, 4-5 probable, >6 definitivo

Fuente: Obtenido de Shiohara, et al.⁴

Tabla 3. Criterios diagnósticos para síndrome de hipersensibilidad inducida por drogas (DIHS) establecido por el consenso japonés.

- | | |
|----|---|
| 1. | Desarrollo de rash maculopapular > 3 semanas después del inicio de drogas |
| 2. | Prolongación de los síntomas clínicos luego de suspenderlos |
| 3. | Fiebre (> 38°) |
| 4. | Anormalidades hepáticas (ALT >100U/L) o de otros órganos como el renal. |
| 5. | Anormalidades en los leucocitos (por lo menos uno presente) |
| a. | Leucocitosis (> 11x10 ⁹ /L) |
| b. | Linfocitos atípicos (> 5%) |
| c. | Eosinofilia (> 1.5 x 10 ⁹ /L) |
| 6. | Linfadenopatía |
| 7. | Reactivación de HHV-6 |

El diagnóstico es confirmado por la presencia de los 7 criterios (DIHS típico) o de los 5 de los 7 (DIHS atípico).

Fuente: Obtenido de Shiohara, et al.⁴

La anatomía patológica del síndrome DRESS suele ser inespecífica, mostrando a nivel epidérmico necrosis de queratinocitos y a nivel dérmico, edema y un infiltrado inflamatorio linfocitario superficial de tipo eczematoso o liquenoide y eosinófilos. Puede haber epidermotropismo con linfocitos atípicos, simulando un linfoma cutáneo de células T (pseudo-linfoma). Los ganglios linfáticos pueden mostrar dos patrones histológicos definidos: Hiperplasia linfoide benigna y aspecto de pseudo-linfoma con presencia de células atípicas, plasmocitos, histiocitos y eosinófilos, con áreas de necrosis, edema y mitosis, pero sin células Reed-Sternberg o invasión capsular. Este último patrón puede simular un linfoma maligno. A nivel hepático suele haber un infiltrado eosinófilo o granulomas, lo que se acompaña de necrosis de hepatocitos y colestasis¹⁰.

En cuanto al tratamiento, el pilar fundamental en este síndrome es la suspensión del fármaco causante, junto con manejo integral del paciente crítico. El tratamiento más aceptado actualmente son los corticoides sistémicos, conduciendo a la inhibición de la IL5 en el proceso de acumulación de eosinófilos. La dosis varía según la institución, pero se recomiendan dosis entre 0.5 a 1 mg/kg/día indicando descensos a las 4 semanas del inicio, pero en casos graves se utilizan pulsos de metilprednisolona de 1 gramo/día por 3 días. Está contraindicada la administración de antibióticos empíricos o fármacos antiinflamatorios durante la fase aguda del síndrome de

DRESS, porque puede confundir o exacerbar la condición clínica como resultado de una reactividad cruzada no explicada entre medicamentos¹¹.

Nuestro caso se trata de una niña con diagnóstico de glioblastoma multiforme, en condición crítica quien desarrolla síndrome de DRESS relacionado con carbamazepina, con pronóstico ominoso asociado a inmunocompromiso e infección del SNC ●

Conflicto de intereses.

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

1. Shiohara T, Kano Y. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): incidence, pathogenesis and management. *Expert Opin Drug Saf.* 2017 Feb;16(2):139-47.
2. Torres M, Olmos E. Reacciones medicamentosas severas. *Acta Med Col.* 2013; 38 (3) 76-82.
3. Silva-feistner M, Ortiz E, Rojas M, et al. Síndrome de sensibilidad a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos en pediatría. Caso clínico. 2017;88 (1):158-63.
4. Cardoso CS, Vieira AM, Oliveira AP. DRESS syndrome: a case report and literature review. *BMJ Case Rep.* Jun;2011.3898 (2): 1-4
5. 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 Aug;29 (3):481-501.
6. Kardaun SH, Sekula P, Liss Y, Chu CY, Creamer D, Sidoroff A, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an original multisystem adverse drug reaction . Results from the prospective RegiSCAR study. *Br J Dermatol.* 2013; 169(4) 71-80.
7. Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: Part I. Clinical perspectives. *J Am Acad Dermatol.* 2013 May;68(5):693.e1-14; quiz 706-8.
8. Ahluwalia J, Abuabara K, Perman MJ, Yan AC. Human herpesvirus 6 involvement in paediatric drug hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol.* 2015 Apr;172(4):1090-5.
9. Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA, Edin F. DRESS syndrome Part II. Management and therapeutics. *J Am Dermatology.* 68(5):709.e1-709.e9.
10. Ramos L. Síndrome Dress: Presentación de un caso y actualización. *Rev. argent. dermatol.* 2013, vol.94 (3) 76-80
11. Roujeau J, Haddad C. Management of Nonimmediate Hypersensitivity Reactions to Drugs. *Immunol Allergy Clin.* 2014;34:473-87.