

Síndrome de reacción a medicamentos con exantema, eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) y neumonitis eosinofílica asociados a lamotrigina. Reporte de un caso

Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms and Eosinophilic Pneumonia Associated to Lamotrigine. Case Report

Juan J. Salazar,¹ Gloria I. León-Quintero,¹ Víctor García,² Diego Hernández,³ Eduardo Salazar⁴ y Javier de la Cabada⁵

¹ Servicio de Dermatología, Hospital San Javier.

² Servicio de Radiología eImagen, Hospital San Javier.

³ Servicio de Neumología, Hospital San Javier.

⁴ MIP ITESM, campus Zapopan.

⁵ Servicio de Infectología, Hospital San Javier.

RESUMEN

El síndrome de reacción a medicamentos con exantema, eosinofilia y síntomas sistémicos (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS) es poco común y se desencadena por diferentes medicamentos, cursa con manifestaciones cutáneas y compromiso sistémico, potencialmente mortal. Presentamos el caso de una paciente de 16 años desencadenado por lamotrigina, con grave daño pulmonar y buena respuesta a esteroides sistémicos.

PALABRAS CLAVE: síndrome de reacción a medicamentos con exantema, eosinofilia y síntomas sistémicos, DRESS, metilprednisolona, lamotrigina.

ABSTRACT

Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) is a rare condition caused by multiple drugs. Its characterized by skin and systemic compromise and potentially lethal. We report a 16-year-old female who developed DRESS after the administration of lamotrigine. This particular case presented pulmonary involvement and accurate response to systemic corticosteroids.

KEYWORDS: Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS, methylprednisolone, lamotrigine.

Introducción

El síndrome de DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) fue descrito por primera vez en 1936 como una reacción adversa a la fenitoína. En 1996 Bocquet definió esta entidad con el nombre con el que hoy lo conocemos, así como los criterios de diagnóstico.^{1,2} Este síndrome, a diferencia de otras reacciones a fármacos, tiene un inicio tardío y afección sistémica, es más común en adultos y no hay predilección de sexo. El riesgo estimado varía entre uno en mil y de uno en diez mil exposiciones a fármacos, y la mortalidad es de 10%.^{1,3-5}

Entre los fármacos más frecuentemente involucrados se encuentran la carbamazepina, fenitoína, lamotrigina, fenobarbital, sulfonamidas, dapsona, minociclina, allopurinol, bloqueadores de canales de calcio, terbinafina, vancomicina, antiinflamatorios no esteroideos, antibióticos antituberculosos, agentes biológicos y drogas antirretrovirales.^{1,4,6}

Aunque la etiología es desconocida, se han propuesto varios mecanismos para el desarrollo del síndrome, entre

los que se encuentran: 1) predisposición en la población con haplotipos HLA-B*57:01, HLA-A*31:01, HLA-DR3 y HLA-DQ2, que presentan una mayor susceptibilidad al DRESS,¹ 2) defectos en el metabolismo del medicamento, 3) acetilación lenta y susceptibilidad de los linfocitos a los metabolitos tóxicos,^{6,7} 4) elevación de factor de necrosis tumoral, liberación de IL-6 e IL-5 por los linfocitos T CD8+ activados que contribuyen a la generación de eosinofilia, disminución de linfocitos B con la consecuente disminución de inmunoglobulinas IgG, IgA e IgM que permitirían la reactivación de virus de la familia Herpesviridae, incluidos el virus de Epstein-Barr, citomegalovirus y los virus herpes tipos 6 y 7, sin embargo, la reactivación y liberación de virus se puede considerar como un marcador temprano de estimulación más que el evento inicial de la patogénesis.^{1,6,8}

Caso clínico

Paciente femenino de 16 años de edad, se presenta en el Servicio de Urgencias del Hospital San Javier, traslada-

CORRESPONDENCIA

Juan J. Salazar ■ jjfsalazar@hospitalsanjavier.com

Hospital San Javier, Pablo Casals 640, Prados Providencia, C.P. 44670, Guadalajara, Jalisco, México.

da de un hospital particular de la ciudad de Colima. La paciente contaba con antecedente de trastorno bipolar y depresión, por lo que recibía lamotrigina 100 mg/24 horas y venlafaxina 75 mg/24 horas desde un mes antes de iniciar con el padecimiento, la última dosis la recibió 72 horas después de iniciado el cuadro. En el momento de su internamiento, la paciente refiere ocho días de evolución con malestar general y fiebre de predominio nocturno que cede cuando se le administran antipiréticos. El segundo día presentó un rash en el cuello y el tronco con prurito leve, por lo que se le prescribió loratadina y acetaminofén, sin mostrar mejoría. En su lugar de residencia se decidió hospitalización para su manejo.

La dermatosis se fue extendiendo a la cara, el tórax y los hombros; la fiebre se mantuvo continua en 38.5°C y desde hace tres días presentó edema facial. Como no mostró mejoría ni tuvo un diagnóstico concluyente, decidieron su trasladado. Durante su ingreso la paciente se encontraba consciente, alerta y sin daño neurológico; como síntomas refirió prurito, ardor en la piel y ese día se agregó disnea. En la exploración física se observó una dermatosis generalizada que afectaba la cara, el cuello, el tronco y las extremidades afectadas en todas sus caras, en forma bilateral y con tendencia a la simetría. En la cara y el cuello se apreciaban edema facial y palpebral que impedían la apertura ocular, así como eritema y descamación

(fotografía 1), en la mucosa oral, xerostomía y queilitis. En el tronco y las extremidades presentaba máculas, pápulas y petequias (fotografías 2 y 3). Durante la palpación se encontraron adenopatías de uno a dos centímetros en las cadenas cervical y axilar. En la auscultación se mostraron ruidos cardíacos rítmicos aumentados en frecuencia pero no en intensidad, sin soplos audibles aparentes; en ambos campos pulmonares se escuchaban estertores crepitantes inspiratorios con predominio basal y disminución del murmullo vesicular. El abdomen estaba blando, depretable, con peristalsis presente, hepatosplenomegalia y adenopatías inguinales.

Signos vitales: TA 100/60 mm Hg, FC 98 lpm, FR 24 rpm, temperatura 38.5°C, peso 52 kg, saturación de O₂ de 84% aun con apoyo de oxígeno suplementario por puntas nasales a 3 litros por minuto.

Durante su ingreso se reportaron los siguientes resultados de labortorio: Hb 15.08 gr/dl, Hto 42.75%,



Fotografía 1. Eritema, descamación, edema en cara y cuello con incapacidad de apertura ocular.



Fotografía 2. Exantema maculopapular en brazo.



Fotografía 3. Máculas, pápulas y petequias en pierna.

VCM 89.24 fl, leucocitos 22.250/ μ L, eosinófilos 21%, linfocitos 14%, monocitos 1%, neutrófilos 54%, linfocitos atípicos 8%, bandas 10%, plaquetas 86.280/ μ L, AST 283 U/L, ALT 360 U/L, fosfatasa alcalina 281 U/L, GGT 241 U/L, DHL 1568 U/L, procalcitonina 1.87 ng/ml, proteína C reactiva 150 mg/L, bilirrubina total 1.20 mg/dl. El examen general de orina presentó aspecto turbio, densidad 1.025, PH 6.0, proteínas 28 mg/dl, leucocitos 13-16 por campo, eritrocitos 24-26 por campo, nitritos negativos, bacterias escasas, esterase leucocitaria negativa.

Se realizó TAC de tórax (figura 1) y se decidió su ingreso a la unidad de cuidados intensivos con rutina de aislamiento. La paciente fue intubada y se inició tratamiento con metilprednisolona 1000 mg IV cada 24 horas, ranitidina 150 mg cada 12 horas, ertapenem 1 gr cada 24 horas, clexane 24 mg/24 hrs, midazolam en infusión. Se realizó broncoscopia con lavado bronquialveolar con cultivos negativos y reporte de biopsias con abundante material eosinofílico intestinal. La paciente continuó bajo intubación durante los siguientes cuatro días, sin complicaciones. El quinto día fue extubada con éxito, con requerimientos mínimos de oxígeno suplementario con puntas nasales a 3 lts/min y buena dinámica pulmonar. La paciente continuó con prednisona 50 mg cada 24 horas, VO con mejoría de las lesiones cutáneas y pulmonares (figura 2).

Se le dio de alta 18 días después de su ingreso, con radiografía de tórax normal. Para evitar recaídas, gradualmente se redujo la prednisona hasta suspenderla por

completo en ocho semanas. Durante un año se ha dado seguimiento a la paciente y no ha presentado complicaciones ni recidivas.

Discusión

El síndrome de DRESS es una entidad rara, potencialmente mortal, inducida por reacciones de hipersensibilidad a medicamentos, entre los que destacan los antiepilepticos; sin embargo, el número de medicamentos asociados a este síndrome se sigue incrementando.⁷ Se caracteriza por una latencia que va de dos a seis semanas entre la primera exposición al fármaco y la presentación de la enfermedad, con un curso generalmente prolongado y con exacerbaciones a pesar del tratamiento esteroideo y la suspensión del fármaco inductor.^{6,7} El diagnóstico clínico del síndrome de DRESS debe sospecharse cuando se afecta más de 50% de la superficie corporal, fiebre, edema facial y exantema máculopapular, siendo el hígado el órgano más frecuentemente afectado y asociado a la mayoría de las muertes en este síndrome.^{3,6,7} Algunos autores han sugerido que el edema en la cara es un signo clínico importante que sugiere el diagnóstico y severidad del DRESS.^{4,9} La afección pulmonar puede manifestarse clínicamente como tos y disnea leve o hipoxemia. La TAC de tórax revela neumonitis intersticial y/o derrame pleural, en el lavado bronquialveolar se concluye el diagnóstico con presencia de linfocitos T y abundantes eosinófilos, como en el caso que aquí presentamos.

Para su diagnóstico el RegiSCAR (European Registry of Severe Cutaneous Adverse Reactions to Drugs and

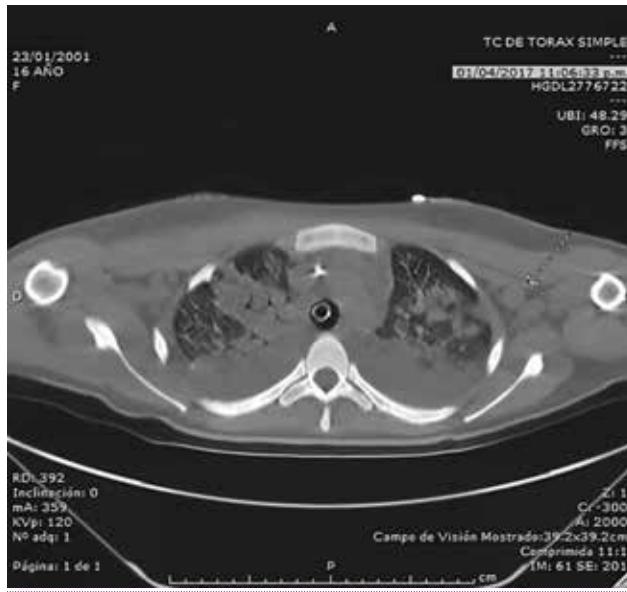


Figura 1. Corte tomográfico a nivel de T4 con ventana híbrida, en donde se demuestra la presencia de adenopatías axilares múltiples de forma hemisférica sin calcificaciones. En los campos pulmonares hay consolidación alveolar bilateral con broncograma aéreo que sugiere edema pulmonar.



Figura 2. Corte tomográfico tomado seis días después, en donde se demuestra resolución completa de los infiltrados alveolares, las adenopatías persisten sin cambios.

Collection of Biological Sample) establece siete criterios, los primeros tres necesarios para el diagnóstico incluyen: 1) rash agudo, 2) ingesta de fármaco de alto riesgo y 3) hospitalización; para determinar el diagnóstico se deben agregar tres de los siguientes cuatro hechos sistémicos: 4) fiebre $>38^{\circ}\text{C}$, 5) linfadenopatía de al menos dos sitios, 6) afección de al menos un órgano interno (hígado, riñón, pulmón, corazón u otros) y 7) alteraciones hematológicas, incluidas cuentas de linfocitos arriba o debajo de los límites normales, eosinofilia mayor de los límites de laboratorio o cuenta plaquetaria debajo de límites de laboratorio, con seis de estos criterios se establece el diagnóstico. El grupo japonés (J-SCAR) agrega reactivación de herpes virus tipo 6.^{1,6}

Tomando en cuenta los criterios del RegiSCAR, la paciente reunía todos los criterios diagnósticos, destacando una presentación no común del síndrome de DRESS con neumonitis eosinofílica aguda caracterizada por hipoxemia, infiltrados pulmonares difusos en TAC y eosinofilia pulmonar que fue confirmada por biopsia. Consideramos que el largo periodo entre el inicio de los síntomas y el comienzo del tratamiento con corticoesteroides, aundado a la tardía suspensión de la lamotrigina, contribuyeron a que la enfermedad se exacerbara en los siguientes días.

El tratamiento con corticosteroides en DRESS es controversial por los riesgos asociados y la falta de estudios aleatorios controlados,^{7,10} sin embargo, la notable mejoría clínica y laboratorial después del inicio de la terapia con esteroides apoyan su uso terapéutico en esta enfermedad. El mecanismo de acción de los esteroides consiste en inhibir el efecto de IL-5 en la acumulación de eosinófilos, lo que podría explicar su utilidad.⁴ La dosis de esteroides debe iniciarse con 1 a 1.5 mg/kg/día de prednisona e ir disminuyendo paulatinamente a lo largo de seis a ocho semanas para prevenir recurrencia de los síntomas.^{4,7} En caso de que éstos no remitan, se debe agregar inmunglobulina IV.⁴ Funk y colaboradores proponen usar esteroides sistémicos sólo si el paciente presenta alteraciones viscerales como falla respiratoria, falla renal, protrombina menor a 50% o alteración cardiaca o neurológica.^{5,11} No hay consenso en los factores pronósticos de la enfermedad, pero se han observado variables independientes para pronóstico de mortalidad, esto es, tres variables el día de la admisión hospitalaria: taquicardia, taquipneea y leucocitosis $>12\ 000/\text{mm}^3$, y variables independientes en el estado máximo de la enfermedad: coagulopatía, hemofagocitosis y sangrado de tubo digestivo.^{6,9} Las complicaciones a largo plazo incluyen enfermedad de Graves, diabetes mellitus tipo 1, anemia hemolítica autoinmune, tiroiditis de Hashimoto y enfermedad renal crónica ter-

minal;¹² una lenta disminución del régimen de corticosteroides orales pueden contribuir a disminuir el riesgo de complicaciones a largo plazo.⁷ La infección o reactivación viral y una disfunción de las células T reguladoras durante la fase de resolución al parecer juegan un papel en las recurrencias, exacerbaciones y el desarrollo de enfermedades autoinmunes después de DRESS.^{1,12}

El síndrome de DRESS es una entidad potencialmente fatal, poco frecuente, que debe de tenerse en cuenta pues el diagnóstico podría retrasarse y con ello el manejo, evolución y pronóstico del paciente. En el presente caso la afección quedó totalmente resuelta tras el tratamiento con dosis elevadas de metilprednisolona, medidas de soporte y manejo multidisciplinario que evitaron falla orgánica múltiple.

BIBLIOGRAFÍA

1. Husain Z, Reddy BY y Schwartz RA, DRESS syndrome: Part I. Clinical perspectives, *J Am Acad Dermatol* 2013; 68(5):693-708.
2. Graña D, Botta C, Núñez M, Perendones M y Carlos D, Síndrome de DRESS. A propósito de tres casos clínicos y revisión de la literatura, *Arch Med Interna* 2015; 37(2):68-73.
3. Correa de Castro B, Paniago AM, Takita LC y Hans-Filho G, Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: a clinicopathological study of six cases at a teaching hospital in midwestern Brazil, *Int J Dermatol* 2016; 55(3):328-34.
4. Osuna Osuna J, Toledo Bahena ME, Valencia Herrera A, Ramírez Cortés E y Mena Cedillos C, Reacción por drogas con eosinofilia: síndrome DRESS, un gran simulador, *DCMQ* 2013; 11(2):142-47.
5. Miller M, Lam B, Sutton A, Crew A y Peng D, Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a retrospective study of 29 cases evaluating RegiSCAR criteria and treatment, *J Am Acad Dermatol* 2017; 76(6): suplement 1 AB106
6. Ocampo-Garza J, Ocampo-Garza S, Martínez-Villareal JD, Barboza-Moreno LE, Guerrero-González GA y Ocampo-Candiani J, Reacción a drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome de DRESS). Estudio retrospectivo de nueve casos, *Rev Med Chile* 2015; 143:577-83.
7. Sultan SJ, Sameen F y Ashraf M, Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: manifestations, treatment, and outcome in 17 patients, *Int J Dermatol* 2015; 54(5):537-41.
8. Roujeau JC y Dupin N, Virus reactivation in drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). Results from a strong drug-specific immune response, *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017; 5(3):811-2.
9. Liang J, Qu H, Wang X, Liu L, Tu P y Wang M, Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms associated with reactivation of Epstein-Barr virus and/or cytomegalovirus leading to hemophagocytic syndrome in one of two patients, *Ann Dermatol* 2018; 30(1):71-4.
10. Young-Tsu Ch, Che-Wen Y y Chia-Yu Ch, Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): and interplay among drugs, viruses and immune system, *Int J Mol Sci* 2017; 18(6):1243-64.
11. Funk-Bretano E, Duong T, Bouvresse S, Bagot M, Wolkenstein P, Roujeau JC et al, Therapeutic management of DRESS: a retrospective study of 38 cases, *J Am Acad Dermatol* 2015; 72(2):246-52.
12. Chen Y, Chang Ch, Cho Y, Chiu H y Chu Ch, Long-term sequelae of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: a retrospective cohort study from Taiwan, *J Am Acad Dermatol* 2013; (3):459-65.