

CASO CLINICO

SÍNDROME DE SENSIBILIDAD A DROGAS CON EOSINOFILIA Y SÍNTOMAS SISTÉMICOS (DRESS) ATÍPICO POR CARBAMAZEPINA, A PROPÓSITO DE UN CASO PEDIÁTRICO

Rojas Torres Paula Fernanda¹, Stevens Cortés Paula Rosario², Geraldo Von Bennewitz Alfredo Eduardo¹, Araya Navarrete José Roberto¹

¹ Interno de Medicina. Universidad San Sebastián, sede Concepción, Chile

² Médico Pediatra. Servicio de Pediatría, Centro Asistencial Dr. Víctor Ríos Ruiz

Resumen

Introducción: El síndrome de sensibilidad a drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) generalmente es acompañado por eosinofilia. Es una enfermedad que pone en peligro la vida del paciente. Se presenta como reacción adversa a infecciones y a medicamentos, usualmente asociada al uso de antiepilépticos.

Caso clínico: Paciente de 6 años, masculino, con antecedente de Epilepsia de reciente diagnóstico, que consultó en Servicio de Urgencias dos semanas después de iniciar tratamiento con Carbamazepina, por cuadro caracterizado por eritema de predominio facial, exacerbado con la exposición al sol. Posteriormente presentó fiebre con episodios hasta 40 °C, que se asoció a convulsiones. Después de un exhaustivo estudio se concluyó DRESS atípico (sin eosinofilia), iniciando tratamiento corticoideo con favorable respuesta clínica.

Discusión: El síndrome de DRESS, es una enfermedad de difícil diagnóstico por sus múltiples diagnósticos diferenciales y falta de criterios diagnósticos. Es esencial la suspensión inmediata del fármaco causante, para evitar progresión de la enfermedad e iniciar tratamiento precoz.

Palabras clave: Síndrome de Hipersensibilidad a Medicamentos, Carbamazepina, Corticoide.

Abstract

Background: The drug sensitivity syndrome with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) is usually accompanied by eosinophilia. It is a disease that endangers the life of the patient. It occurs as an adverse reaction to infections and medications, usually associated with the use of antiepileptics.

Case report: A 6-year-old patient, male, with a recent diagnosis of epilepsy, who consulted the Emergency Department two weeks after initiating treatment with Carbamazepine because of a condition characterized by facial predominance erythema, exacerbated by sun exposition. Subsequently presented fever with episodes up to 40 ° C, which was associated with seizures. After an exhaustive study, atypical DRESS syndrome (without eosinophilia) was made, initiating corticoid treatment with favorable clinical response.

Discussion: DRESS syndrome is a disease difficult to diagnose because of its multiple differential diagnoses and lack of diagnostic criteria. Immediate suspension of the causative drug is essential to prevent progression of the disease and initiate early treatment

Keywords: Drug Hypersensitivity Syndrome, Carbamazepine, Corticoid.

Introducción

El síndrome de hipersensibilidad por anticonvulsivantes es una entidad caracterizada por una reacción adversa grave, idiosincrásica, sin relación con la dosis ingerida (reacción adversa a fármaco tipo B) (1).

El síndrome de DRESS es una reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos por sus siglas en inglés (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*). En conjunto con el exantema pustuloso generalizado agudo y el síndrome de Stevens Johnsons conforman la tríada de reacciones medicamentosas con riesgo vital, alta tasa de complicaciones y secuelas (2,3).

Es de etiología desconocida, se plantean factores que disminuyen la capacidad de detoxificación del individuo, con una acumulación tóxica de metabolitos. (4).

El diagnóstico de este síndrome es un desafío médico, por el patrón de erupción cutánea y la diversidad de órganos afectados. Se caracteriza por presentar fiebre, exantema, adenopatías, edema facial, alteraciones hematológicas (leucocitosis, eosinofilia anemia, trombocitopenia) y afectación visceral (5,6). Se diferencia de otras reacciones a fármacos por un inicio tardío, entre dos a seis semanas, luego de la administración del fármaco, implicancia sistémica y un curso prolongado (7).

La incidencia varía de 1/1.000 a 1/10.000 de los pacientes expuestos a medicamentos y tiene una mortalidad del 30%. Predomina en razas africanas y caribeñas, siendo más común en adultos, sin predominio de género (7).

Los fármacos comúnmente asociados a esta patología son los anticonvulsivantes aromáticos como la fenitoína, carbamazepina y fenobarbital, pero también se ha presentado con sulfonamidas, alopurinol, bloqueadores de canales de calcio, terbinafina, AINES y drogas aintrirretrovirales (5,8).

Se presenta un caso pediátrico de síndrome de DRESS atípico por carbamazepina. Destacan tanto la edad del paciente como la ausencia de eosinofilia, lo cual retrasó el diagnóstico.

Presentación del caso

Paciente de 6 años edad, masculino, con antecedente de cesárea de urgencia por asfixia neonatal, neumonía connatal, torticolis congénita, displasia de caderas y amigdelectomía. Epilepsia diagnosticada en diciembre 2016, tratamiento con carbamazepina 200 mg en esquema 1-1-1/2 desde el 8 de Enero 2017.

Dos semanas después de iniciada la carbamazepina, presenta erupción cutánea eritematosa de predominio facial (figura 1). Consulta el 29 de enero por fiebre objetivada hasta 38,5°C, manejo de forma sintomática. Tres días más tarde presenta convulsiones asociados a fiebre (40° C) tipo tónico clónica generalizadas. Consulta en clínica privada donde se realizan los siguientes exámenes: hemograma sin leucocitosis (predominio neutrófilos 75%); proteína C reactiva elevada de 122 mg/L; función renal y hepática normales; examen de orina con sedimento normal, pero destaca nitritos positivos. Radiografía de tórax sin hallazgos patológicos. Se deriva el mismo día a nuestro centro terciario para manejo y estudio.

Al ingreso destaca exantema confluyente, mayor en espalda y zona anterior del tórax (figura 2 y 3). Examen faríngeo, cardiopulmonar y neurológico normal. Se inicia terapia antibiótica empírica con Cefotaxima endovenosa por sospecha de exantema escarlatiniforme. Mantiene tratamiento anticonvulsivante. Se toman nuevos exámenes: VHS y antiestreptolisina normal, complemento C3 y C4 negativos, IgM Mycoplasma negativo y urocultivo negativo.

Durante hospitalización evoluciona con fiebre persistente, prurito intenso, generalización del exantema, asociado a calor local y edema de extremidades (figura 4). Se indica corticoide endovenoso.

Posteriormente presenta labios agrietados y adenopatías palpables en zona cervical anterior derecha, de consistencia blanda, dolorosa y móvil. Se plantea inicialmente enfermedad de Kawasaki. Se rescata

hemocultivo positivo para *Rothia* spp., se agrega Cloxacilina endovenosa. Se suspenden corticoides.

Es evaluado por Neurología, Dermatología y Cardiología, descartando Kawasaki. Se concluye reacción adversa a Carbamazepina, iniciando terapia anticonvulsivante con Levetiracetam.

Aumenta compromiso de estado general y evoluciona con edema generalizado. Evaluado por Inmunología, impresiona Síndrome de DRESS atípico (sin eosinofilia). Inicia pulsos de metilprednisolona 20 mg/kg/día endovenoso por tres días. Completa 10 días tratamiento antibiótico biasociado.

Exámenes de control mostraron leucocitosis hasta de 78.890 atribuido a uso corticoides, llegando a un porcentaje de 2.8% de eosinófilos con un recuento de 2.210. Presentó compromiso sistémico con aumento de transaminasas hasta 990 UI/L de Gamma-Glutamil-Transferasa (GGT) e hipoalbuminemia de hasta 2.7 g/dL.

Al segundo día de tratamiento con corticoides comienza regresión del exantema y fiebre. Terminado tratamiento corticoidal endovenoso, inicia prednisona oral 2 mg/kg/día con indicación de mantener un mes hasta disminución progresiva. Exámenes de control muestran proteinuria aislada de 814 mg/L, con índice proteinuria creatininuria en rango no nefrótico. Se decide iniciar nefroprotección con enalapril.

Evoluciona con exantema en etapa descamativa (figura 5), afebril, disminución del edema, exámenes con tendencia a normalización. Se da de alta tras 15 días de hospitalización.

Discusión

El Síndrome de DRESS es una enfermedad poco frecuente, que afecta principalmente a adultos jóvenes. Es una reacción severa e idiosincrática asociada a medicamentos y a infecciones, caracterizada por rash,

alteraciones hematológicas y afectación sistémica (1).

Las reacciones de hipersensibilidad a Carbamazepina son de tipo B, no se pueden predecir, no guardan relación directa con la dosis y afectan a un porcentaje mínimo de pacientes (4), por lo que su detección requiere un alto nivel de sospecha.

El término de DRESS es inconsistente, porque la eosinofilia no se presenta constantemente y los signos sistémicos y viscerales son variables. Se presenta un caso atípico de Síndrome de DRESS (sin eosinofilia).

La fiebre es usualmente el signo que antecede al cuadro cutáneo, el cual ocurre generalmente a las dos semanas de exposición al medicamento, esto coincide con los datos descritos (1-8 semanas, o dentro de las primeras horas si existe sensibilización previa). Manifestaciones como prurito, malestar general y adenopatías, también estuvieron presentes.

Es importante descartar otras causas de exantema febril: Infecciones (*Mycoplasma*, Mononucleosis Infecciosa, Escarlatina, Sarampión, Virus Herpes Simple, Parvovirus B19 y 6) y medicamentos (Barbitúricos, Penicilinas, Sulfamidas, Fenitoina). Así como Síndrome hipereosinofílico idiopático y linfoma (9).

Es relevante la búsqueda dirigida de compromiso sistémico y visceral (elevación transaminasas sobre dos veces el límite superior normal, nefritis intersticial, neumonitis intersticial y carditis). Esto es la principal causa de mortalidad, cuya tasa oscila entre un 10-30%, siendo primera causa el compromiso hepático (6).

En el presente caso no se manifestó leucocitosis espontánea (secundario a corticoterapia) ni presencia de linfocitos atípicos, lo que contrasta con los escasos criterios diagnósticos empíricos existentes (tabla 1). Tardíamente se manifestó hipoalbuminemia, aumento importante de transaminasas y proteinuria aislada elevada

con relación Proteinuria/Creatininuria en rango no nefrótico.

Este caso no cuenta con varios de los criterios hematológicos, siendo didáctico dada lo típico de su epidemiología y aparición, careciendo el paciente de mayores comorbilidades y polifarmacia que distraigan del cuadro puro.

Es relevante la severidad del síndrome, la escasa experiencia clínica y falta de consenso en criterios diagnósticos que puedan orientar más fácilmente al cuadro definitivo. Destaca la puntuación de Kardaun para realizar el diagnóstico, pero se sigue dependiendo de la relación de probabilidad causal para la sospecha y realizar un estudio dirigido (4).

La reexposición a la droga o medicamentos de similar composición química, provocan rápida y severa instalación de los síntomas, por lo que es importante la suspensión inmediata del fármaco sospechoso y estudio correspondiente.

Finalmente, es significativo mencionar que pueden existir manifestaciones tardías, como la Miocarditis. Puede presentarse semanas a meses luego del episodio de DRESS, por lo que se debe hacer seguimiento adecuado del paciente luego de la resolución del cuadro clínico inicial (4).

En cuanto al tratamiento, es esencial la suspensión del fármaco causal. Se deben implementar medidas de soporte y balance hidroelectrolítico en casos de compromiso cutáneo (10). Diversos estudios han mostrado recuperación más rápida y segura con inmunoglobulina endovenosa que con terapia cortico esteroideal sistémica (11). Se describe la posibilidad de reaparición del síndrome durante el descenso o suspensión de los corticoides, además podría reactivar infecciones virales latentes, con lo que aumentaría el daño tisular y prolongación de la duración del cuadro (12,13).

Referencias:

1. **Segal A., Doherty K., Leggott J., Zlotoff B.** Cutaneous reactions to

drugs in children. *Pediatrics* 2007. 120;4:1082-96. [Citada 25 de Marzo 2017] Disponible en: <http://pediatrics.aappublications.org/content/120/4/e1082.short>

2. **Walsh S., Creamer D.** Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a clinical update and review of current thinking. *Clin Exp Dermatol.* 2011; 36 (1): 6-11.
3. **Belver MT, Michavila A, Bobolea I, Feito M, Bellón T, Quirce S.** Severe delayed skin reactions related to drugs in the paediatric age group: A review of the subject by way of three cases (Stevens–Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis and DRESS). *Allergol Immunopathol (Madr).* 2016 Jan;44(1):83–95.
4. **Miller J. Of Race.** Ethnicity and Rash: The Genetics of Antiepileptic Drug-Induced Skin Reactions. *Epilepsy Curr.* 2008 8(5):120-121.
5. **Da Silva S, Pereira M., Carneiro L., Borowiak D., De Souza M.** Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS syndrome) *Rev. Assoc. Med. Bras.* 62(3): 227-230. [Citada 14 de Mayo de 2018] Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302016000300227&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1590/1806-9282.62.03.227>.
6. **(Mansouri M.** Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) Cause Interstitial Nephritis: a case Report and Review of Literatures. *J Ped Nephrology* 2015; 3 (3): 116-120
7. **Quintero D., Flores R., Torres L.** Caso Clínico Síndrome de DRESS asociado con Carbamazepina. *Boletín*

- Médico del Hospital Infantil de México. 2015; 72: 118-123. [Citada 04 de Marzo 2017] Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmhmx.2015.03.007>.
8. **Ocampo J., Ocampo S., Martínez J., Barbosa L., Guerrero G., Ocampo J.** Reacción por drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome de DRESS). Estudio retrospectivo de nueve casos. Revista médica de Chile. 2015; 143, 577-583. [Citada 28 de Agosto 2017] Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872015000500004&lng=en&nrm=iso&tlng=en
 9. **Wu S.** Reporte de un caso y actualización: Síndrome de DRESS y Síndrome de Steven Johnson. Medicina Legal de Costa Rica. 2011. 28;1:65-69.
 10. **Silva-Feistner M., Ortiz E., Rojas-Lechuga M., Muñoz D.** Síndrome de sensibilidad a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos en pediatría: Caso clínico. Rev. chil. Pediatr; 88(1): 158-163. [citada 14 de Mayo 2018] Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062017000100012&lng=pt. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rchipe.2016.05.010>.
 11. **Ting T.** Anticonvulsant Hypersensitivity Syndrome: Identification and Management. Current Treatment Options in Neurology. 2007;9:243-8. [Citada 8 de Septiembre 2017] Disponible en: <http://www.springerlink.com/content/rl4t163778218255/>
 12. **Lobo I., Ferreira M., Velho G., Sanches M., Selores M.** Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS syndrome). Acta Med Port. 2008;21:367-72.
 13. **Mardivirin L., Descamps V., Lacroix A., Delebasse S., Ranger-Rogez S.** Early effects of drugs responsible for DRESS on HHV-6 replication in vitro. J Clin Virol. 2009;46:300-2.

Anexos

Tabla 1. Criterios diagnósticos RegiSCAR para síndrome DRESS

Item	Presente	Ausente
Fiebre > 38,5°	0	-1
Adenopatías (>1cm)	1	0
Eosinofilia ≥ 700 o ≥ 10%/≥ 1500 o ≥ 20% (leucopenia)	1/2	0
Linfocitos atípicos	1	0
Rash ≥ 50% superficie corporal	1	0
Rash sugerente (≥ 2 de edema facial, púrpura o descamación)	1	0
Biopsia de piel sugerente diagnóstico alternativo	-1	0
Duración de la enfermedad > 15 días	0	-2
Estudio de causa alternativa: (≥ 3 realizados y negativos). Hemocultivos, ANA, virus hepatitis, micoplasma, clamidia	1	0
Compromiso de órganos internos: un órgano/2 o más	1/2	0

Puntaje total: < 2 excluye, 2-3 posible, 4-5 probable, ≥ 6 definitivo.
 Fuente: obtenido de Kardaun et al.

Figura 1. Exantema rojo confluyente generalizado en cara, tronco, brazos y manos.



Figura 2 y 3 : Lesiones en piel eritematosas maculopapulares confluentes en tronco.



Figura 4: Edema y eritema en pies, asociado a lesiones en piel solevantadas.



Figura 5: Exantema descamativo en zona frontal superior.

