

SÍNDROME DE DRESS POR CARBAMAZEPINA CON AUSENCIA DE EOSINOFILIA: REPORTE DE CASO

*Viviana Nicole Barros Vera. **Dra. Claudia Rodas E. ***Dr. Santiago Peralta

RESUMEN.- Síndrome de DRESS, es una reacción a drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos. Es infrecuente e idiosincrásica, puede ocurrir tanto en adultos como en niños, se caracteriza por un exantema maculopapular, anormalidades hematológicas, compromiso multiorgánico y síntomas sistémicos. Se reporta el caso de un adolescente de 12 años de edad, epiléptico, diagnosticado con síndrome de DRESS inducido por carbamazepina con ausencia de eosinofilia, el paciente respondió rápidamente a la terapia con corticosteroides, pero la erupción en piel se mantuvo hasta varias semanas después.

Se ha demostrado que la medida de control más importante es el retiro del medicamento causal, la re exposición al fármaco aun en dosis mínimas podría ser fatal ya que promueve el desarrollo de reacciones de mayor gravedad como el síndrome de Steven Johnson y Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET).

DESCRIPTORES DeCS: Síndrome de DRESS, Exantema Maculopapular, Reacción de Hipersensibilidad tipo IV., Estado hemodinámico.

ABSTRACT

DRESS syndrome, is a drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. It is rare and idiosyncratic, it can occur in both adults and children, is characterized by a maculopapular rash, hematological abnormalities, multiorgan involvement and systemic symptoms. the case of a teenager 12 years old, epileptic, diagnosed with DRESS syndrome induced by carbamazepine absence of eosinophilia, the patient quickly responded to corticosteroid therapy is reported, but the rash skin remained until several weeks later.

It has been shown that the most important measure of control is the withdrawal of the causative drug, rechallenge even in small doses can be fatal because it promotes the development of reactions more severe as Steven Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis (TEN).

DESCRIPTORES DeCS: DRESS syndrome, rash Maculopapular, type IV hypersensitivity reaction.

* Viviana Nicole Barros Vera. *Estudiante Facultad de Medicina Universidad del Azuay*

** Dra. Claudia Rodas E. *Médico Alergólogo-Imunólogo. Profesor Facultad de Medicina Universidad del Azuay*

*** Dr. Santiago Peralta. *Médico Neurólogo Pediatra. Profesor Facultad de Medicina Universidad del Azuay.*

INTRODUCCIÓN

Reacción por drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), es una reacción de hipersensibilidad tipo IV, rara y potencialmente mortal inducida por fármacos; que se caracteriza por una exantema maculopapular, eosinofilia, fiebre y compromiso multiorgánico. Es idiosincrásica y no guarda relación con la dosis del fármaco. Es más común en adultos sin preferencia por el sexo. Un estudio realizado en la India estima una incidencia anual de 0,9/100000 personas (1). Afecta aproximadamente del 2 al 3% de los pacientes hospitalizados, que reciben algún tratamiento sistémico. Se presenta en 1 de cada 10000 pacientes expuestos a anticonvulsivos como la carbamazepina y la fenitoína (1). En nuestro país no existen estadísticas en cuanto a su verdadera incidencia. Se estima que el riesgo de padecer DRESS, en la población en general, varía entre 1:1000 a 1:10000 exposiciones a drogas. La tasa de mortalidad es del 10 al 30%, siendo la falla hepática la causa de mortalidad más frecuente (2). Aproximadamente el 80% de los casos de DRESS son por fármacos, en el porcentaje restante la relación del fármaco con la reacción no ha sido posible de establecer (1). Los fármacos más frecuentes son los antiepilépticos (3). Además puede ser causado por el uso de sulfonamidas, -bloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), antiretrovirales, antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y fármacos antituberculosos (2). En un estudio realizado en pacientes europeos y un grupo nativo del este de Asia, se reportó que todos los casos de hipersensibilidad a la carbamazepina compartían el marcador genético HLA-A*31:01 (1), en nuestro país no existen registros de los marcadores genéticos asociados a esta patología. La predisposición genética, ciertos mecanismos inmunitarios y en algunos casos la reactivación de la infección por el virus herpes tipo 6, el citomegalovirus y el virus Epstein-Barr, son posibles factores que contribuyen al desarrollo de este síndrome (4). Es una reacción adversa a drogas de tipo B (rb) mediada por linfocitos T, la cual inicia luego de dos semanas o más a la exposición al fármaco. La patogénesis se basa en el modelo p-i, en donde el fármaco provoca una respuesta inmune específica al interactuar directamente con receptores de células T (TCR), estimulando exclusivamente a los linfocitos T, los cuales van a diferenciarse en linfocitos CD4+ y CD8+, estos van a ser responsables de los signos y síntomas (5). En algunos pacientes se ha encontrado una relación entre la reactivación de algunos virus (VHS, CMV y EBV) y la aparición de DRESS; la reactiva-

ción del virus herpes tipo 6, es un factor contribuyente para a la aparición de DRESS, los linfocitos T CD8+ de memoria que reconocen antígenos del virus herpes que se encuentran presentes en la epidermis, en presencia de carbamazepina podría ocurrir una reacción cruzada y estos linfocitos T CD8+ podrían reconocer como antígeno al fármaco y causar la reacción cutánea característica del DRESS (6). El curso de la enfermedad inicia con síntomas prodrómicos como: prurito, fiebre, erupción en la piel, linfadenopatía, faringitis, progresando a compromiso sistémico (hematológico, gástrico, hepático, renal, cardíaco, neurológico y función endocrina) y si no existe un diagnóstico y tratamiento adecuado puede culminar con la muerte del paciente. El síndrome de DRESS podría confundirse con otros síndromes como Steven Johnson (ST) o una Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET) (5). El tratamiento consiste principalmente en retirar el fármaco que causa la reacción, para las lesiones cutáneas utilizamos esteroides tópicos, en el caso de existir lesión de órganos internos se debe tratar con esteroides sistémicos (6).

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 12 años, oriundo de la ciudad de Cañar, diagnosticado de epilepsia, tratado con carbamazepina desde hace un mes. Consultó por un cuadro de siete días de evolución, caracterizado por un exantema maculopapular confluyente (morbili-forme) que compromete cara, miembros superiores, tórax y se dirige en sentido céfalo-caudal, respetando mucosas; fiebre y compromiso hepático por parámetros de laboratorio. Los signos vitales fueron presión arterial de 100/60 mmHg, frecuencia respiratoria de 22 por minuto, frecuencia cardíaca de 74 l/m y temperatura 36° C. Al examen físico se observó lesiones diseminadas discretas que apenas respetan pliegues, enantema faríngeo, mucosa conjuntival algo congestiva y esclerótica icterica; mucosas oral y genital sanas y adenopatías retroauriculares y suboccipitales,. El paciente fue hospitalizado por una semana. En los exámenes de laboratorio realizados al ingreso, se evidenció neutrófilos ligeramente elevados (72%) y ausencia de eosinofilia (1%), los demás marcadores se encontraban normales. En la bioquímica presentaba elevada la fosfatasa alcalina (1400) y la bilirrubina total (2,1) a expensas de la bilirrubina directa (1,66), estos resultados reflejan un patrón colestásico. Fue remitido al especialista de inmunología.

EVOLUCIÓN

Al ingreso al hospital recibió hidrocortisona y una dosis de ketorolaco para el manejo de la fiebre, evolucionó favorablemente con regresión de la fiebre y las adenopatías, recibió el alta en mejores condiciones generales, pero la erupción en piel se mantuvo.

Al control post alta presenta los siguientes resultados: La función renal y el sedimento urinario normales. La prueba de anticuerpos antinucleares es negativa por ELISA (0,86 positivo desde 1). Las pruebas de complemento a nivel de C3 (108) eran normales y las de C4 (6) se encontraban bajas. La serología vírica para Rubéola y la prueba serológica para sífilis (VDRL) dieron negativo.

En base a la clínica, a los resultados de las pruebas complementarias, a la ausencia de foco infeccioso, se consideró que la hipótesis diagnóstica más probable era una reacción de hipersensibilidad a la carbamazepina, conocida como síndrome de DRESS (reacción por drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos). Al paciente se le retiró la carbamazepina. Al alta se le prescribió prednisona 15 mg cada 8 horas y 20 mg de omeprazol diaria. Para el manejo de la epilepsia se le prescribió levetiracetam 750 mg, sin embargo se recomienda control.

El paciente mejoró del compromiso sistémico rápidamente, pero las lesiones de piel han ido en lenta regresión.

Se sugiere realizar pruebas serológicas para Herpes, Citomegalovirus y Epstein-Barr; otra prueba con fines científicos podría ser el examen genético para identificar el marcador genético HLA.



Ilustración 2 Exantema maculopapular diseminado



Ilustración 1 Exantema Maculopapular en extremidades inferiores

DISCUSIÓN

Comunicamos un caso tóxico dérmico grave, poco frecuente, secundario a la administración de carbamazepina, en un adolescente de 12 años. Basándonos en el Regis CAR, en donde se plantean 7 características para diagnosticar DRESS, de las cuales, por lo menos 3 de estas se deben presentar para confirmar un diagnóstico (7), el paciente cumplió con cuatro de estas características, que son: presencia de erupción cutánea, fiebre, linfadenopatías en dos sitios y compromiso de un órgano interno, por lo que se estableció un diagnóstico de síndrome de DRESS; es importante recalcar que el diagnóstico de este síndrome es principalmente clínico, pero también existen exámenes complementarios como pruebas de laboratorio (hemograma: recuento de eosinófilos) y biopsia de piel (linfocitos atípicos).

En nuestro paciente esta reacción se dio luego de haber consumido carbamazepina (CBZ), la cual venía tomando un mes antes del inicio de los síntomas. El síndrome de DRESS asociado a fármacos antiepilépticos es poco frecuente y dentro de estos, los fármacos más comunes son los que tienen una cadena aromática como la CBZ y la fenitoína (8). La evidencia actual indica que las reacciones inician luego de dos a seis semanas de haberse expuesto al medicamento (1).

El principal factor de riesgo para desarrollar DRESS es la predisposición genética (9); en el caso de nuestro paciente no se puede demostrar el fenotipo asociado a DRESS ya que no se le han realizado exámenes genéticos. Varias publicaciones dicen que los familiares de primer grado de pacientes que han padecido de DRESS, tienen un riesgo cuatros veces mayor que la población general, de susceptibilidad a estos fármacos (15), sin embargo, en nuestro paciente no ha habido antecedentes familiares de reacciones a fármacos. También se han descrito algunos casos asociados a la reactivación de virus como virus herpes tipo 6 (VHS-6), el citomegalovirus (CMV) y el virus Epstein-Barr (VEB) (10); a nuestro paciente no se le realizaron serologías virales por no considerarse necesario en vista de la clara relación con la ingesta de CBZ.

La eosinofilia es considerada un signo diagnóstico según los criterios establecidos por Bocquet y Cols. (12), sin embargo; una revisión sistémica de casos reportados de DRESS concluyó que aproximadamente el 40% de los pacientes no presentan eosinofilia (13). En nuestro paciente no se presentó; tal como lo señalan otras publicaciones: se reportó un caso de DRESS asociado a CBZ en un niño de 6 años quien, al igual que nuestro paciente no presentaba eosinofilia, pero

si se evidenció rash a nivel de tórax que luego se diseminó hacia todo el cuerpo (11). En 2013 se reportó otro caso de síndrome de DRESS asociado a CBZ en el cual el paciente mostraba eosinofilia, ictericia, hígado palpable y linfadenopatía cervical (14); a diferencia de nuestro paciente en quien se comprobó el compromiso hepático solo por diagnóstico de laboratorio.

Los valores del complemento a nivel de C4 se encontraban bajos, este patrón es inusual dentro del síndrome de DRESS, ya que la afección no es a nivel de complemento, si no de inmunidad celular. No tenemos explicación para este hallazgo, pero podría deberse a activación inmunológica adicional a la hipersensibilidad de tipo IV, con eventual formación de complejos inmunes no evidenciada clínicamente.

CONCLUSIONES

El síndrome de hipersensibilidad a drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) es una reacción infrecuente (16) que tiene importancia debido a su imprevisibilidad y potencial letalidad, tiene características clínicas que lo distinguen de otras hipersensibilidades a drogas. La importancia de un diagnóstico temprano y un tratamiento eficaz son para prevenir el daño orgánico. Se ha demostrado que la medida de control más importante es el retiro del medicamento causal, la reexposición al fármaco aun en dosis mínimas podría ser fatal ya que promueve el desarrollo de reacciones de mayor gravedad como el síndrome de Steven Johnson y Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET) (17). Es necesario conocer este síndrome de hipersensibilidad debido a que se presentan con el uso de fármacos de gran demanda en la práctica clínica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Roujeau MJC. UPTODATE. [Online].; 2015 [cited 2015 Abril 21. Available from: http://www.uptodate.com/contents/drug-reaction-with-eosinophilia-and-systemic-symptoms-dress?source=search_result&search=Dress&selectedTitle=1~139&view=outline.
2. Ramos L. Síndrome Dress: Presentación de un caso y actualización.. Revista argentina de dermatología. 2013; 94(3).
3. Osuna Osuna J, Toledo Bahena M. Reacción por drogas con Eosinofilia: Síndrome DRESS, un gran simulador. Dermatología Cosmética Médica y Quirúrgica. 2013 Abril; 11(2).
4. Valeyrie-Allanore L, Sassolas B, Roujeau J. Abago. [Online].; 2007 [cited 2015 Abril 21. Available from: <http://www.bago.com/bago/bagoarg/biblio/dermaweb108.htm>.

5. Sukasem C, Puangpetch A. Pharmacogenomics of drug-induced hypersensitivity reactions: challenges, opportunities and clinical implementation. PubMed. 2014 Junio.
6. Pavlos R, Mallal S. Fever, rash and systemic symptoms: understanding the role of virus and HLA in severe cutaneous drug allergy. National Institutes of Health. 2014.
7. Drong-Hyun K, Young-LL K. Comparison of Diagnostic Criteria and Determination of Prognostic Factors four Drug Reaction With Eosinophilia and Systemic Symptoms Syndrome. Allergy Asthma Immunol. 2014.
8. Chen Y, Chiu H, Chu C. Drug Reaction whit eosinophilia and systemic symptoms. JAMA Dermatology. 2010 Diciembre; 146(12): p. 1373-9.
9. Balsecia M. Farmacovigilancia y Mecanismos de reacciones aadversas a medicamentos. In 5 FM...; 2000. p. 144.
10. Riganti J. El rol de las infecciones por herpesvirus-6, herpesvirus-7, virus Epstein-Barr y citomegalovirus en las farmacodermias. Dermatologia Argentina. 2014 enero; 20(1): p. 17-26.
11. Nissrine E, Sanae A, Sanae C. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptom (DRESS) induced by carbamazepine: a case report and literature review. Pan Africal Medical Journal. 2014 May.
12. Bocquet H, Bagot M, Roujeau J. Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms: DRESS). Semin Cutan Med Surg. 1996; 15: p. 250-7.
13. Cacoub P, Musette P. The DRESS Syndrome: A Literature Review. The American Journal of Medicine. 2011 Julio; 124(7).
14. Teeng P, Tan B. Carbamazepine-induced DRESS syndrome in a child: Rapid response to pulsed corticosteroids. Dermatology Online Journal. 2013 mayo; 19(5).
15. Diaz M, Moreno M. Síndrome de Hipersensibilidad. Dermatologia Peruana. 2004; 14(1): p. 44-49.
16. Bañuelos L, Ramirez M. Síndrome de DRESS como una reacción de hipersensibilidad inducida por sulfasalazina: Reporte de caso. Revista Medica MD. 2014 noviembre;(1).
17. Sanchez X, Merlano C. Síndrome de hipersensibilidad a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS). Revista Asoc Col Dermatol. 2008 agosto; 16(3): p. 208-210.