

Síndrome DRESS inducido por carbamazepina

Carbamazepine-induced DRESS syndrome

Hermilio Díaz-Romero,¹ Maribel Luna-Izquierdo,²
Meli Hurtado-Flores³ y César Huánuco-Demarini⁴

RESUMEN

Las reacciones a drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) es una infrecuente condición clínica. Se presenta el caso de síndrome DRESS inducido por carbamazepina en un paciente alcohólico quien debutó con erupción dérmica y exámenes de laboratorio compatibles con hepatitis y que mejoró con corticoides y suspensión de la carbamazepina.

PALABRAS CLAVE: Hipersensibilidad, síndrome DRESS, eosinofilia, carbamazepina.

ABSTRACT

Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) is a rare clinical condition. It is presented a case of carbamazepine-induced DRESS syndrome in an alcoholic patient who presented with skin rash and lab tests compatible with hepatitis that improved with steroids and carbamazepine withdrawal.

KEYWORDS: Hypersensitivity, DRESS syndrome, eosinophilia, carbamazepine.

INTRODUCCIÓN

En 1959, Saltzstein¹ describió dos casos clínicos de reacción adversa a medicamentos que por el cuadro histopatológico los denominó pseudolinfoma, con presentaciones diferentes: una con compromiso sistémico y otra localizada en piel.¹ Bouquet et al., en base a la presentación clínica de los casos presentados

por Saltzstein, propuso el acrónimo DRESS (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*), reacción a droga con eosinofilia y síntomas sistémicos.²

El síndrome DRESS (SD) es consecuencia de una reacción de hipersensibilidad tardía con un tiempo de latencia de entre tres y diez semanas, una incidencia de 1/1 000 a 1/10 000 exposiciones al medicamento y con una mortalidad cercana al 10 %.³ La evolución es favorable con la suspensión del medicamento y el tratamiento con corticoides; sin embargo, existen casos en que la evolución es más tórpida e inclusive puede haber recurrencia del síndrome.³

Se presenta un caso de SD inducido por carbamazepina en un paciente alcohólico y con atopia.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Varón de 33 años con antecedentes familiares de atopia (madre e hija), antecedentes personales de rinitis alérgica y en tratamiento por alcoholismo, que recibe tiamina y carbamazepina por haber presentado convulsiones durante periodo de abstinencia. La carbamazepina la recibió en las últimas ocho a nueve semanas. Acudió a Emergencia con una erupción dérmica en el tronco de

1. Médico internista. Hospital Minsa Vitarte, Lima. Facultad de Medicina, Universidad San Juan Bautista.
2. Médico internista. Hospital Minsa Vitarte, Lima.
3. Médico residente de Medicina Interna, Universidad Particular San Martín de Porres. Hospital Minsa Vitarte, Lima.
4. Interno de Medicina Humana, Universidad Nacional Federico Villarreal. Hospital Vitarte Minsa.



Figura 1.

siete días de evolución, inicio brusco y curso progresivo, y, después, orinas 'oscuras'. En los días sucesivos, la erupción con prurito se extendió a las extremidades y cara; y, además, cansancio, astenia y sensación de fiebre. No presentó vómitos ni diarreas, ni artralgias, ni tos.

Examen físico

Presión arterial 110/80 mmHg; frecuencia cardíaca 108 latidos/min; frecuencia respiratoria 24 resp/min; temperatura 38,3 °C; saturación de O₂ 98 %. Glasgow 15.

Alerta y lúcido, con ictericia de escleras y piel. Lesiones maculopapulares eritematosas con vesículas de un mm y signos de edema de piel, principalmente en cara y tronco; y, enantema en mucosa oral (Figura 1). Pulmones, cardiovascular, urogenital y neurológico: normales. Abdomen: dolor dudoso en hipocondrio derecho, no visceromegalia. Ganglios inguinales bilaterales de 1,5 a 2,0 cm, no dolorosos, móviles.

Exámenes auxiliares

Hemoglobina 15,7 g/dL; leucocitos 19 130/mm³ (neutrófilos 48 %, linfocitos 38 %, eosinófilos 11,9 %), plaquetas 193 000/mm³. Creatinina 1,16 mg/dL; glucosa 98 mg/dL; bilirrubina total 6,97; bilirrubina directa 4,92 mg/dL. Proteínas totales 5,9 g/dL; albúmina 3 g/dL. Gamma-glutamyl transpeptidasa 578 U/L, fosfatasa alcalina 702 U/L, aspartato aminotransferasa 484 U/L, alanina transaminasa 1 105 U/L. Tiempo de protrombina 16,6 s; INR 1,48. Triglicéridos 280 mg/dL, colesterol 210 mg/dL. Na, K y Ca normales.

Pruebas para hepatitis A, B, VIH, CMV, rubéola y toxoplasma negativos. Aglutinaciones tíficas y brucelósicas negativas. RPR negativo.

Ecografía abdominal: hígado con leve aumento difuso de su ecogenicidad. Vías biliares normales. Bazo 120 x 46 mm. No adenopatías retroperitoneales. Conclusión: hepatopatía esteatósica y esplenomegalia.

Biopsia de piel: infiltrado perivascular superficial de linfocitos y escasos eosinófilos.

DISCUSIÓN

El acrónimo DRESS fue usado por Bocquet et al., en 1996, para describir pacientes que presentaron una reacción adversa a un medicamento, caracterizado por exantema, fiebre, linfadenopatía, alteraciones hematológicas, hepatitis y compromiso de otros órganos como riñón, pulmón y corazón.² Cacoub et al. realizaron una revisión de 131 publicaciones de SD en Medline, entre los años 1997 y 2009, en la que encontraron 171 casos que fueron asociados a 44 drogas, las más frecuentes son carbamazepina, alopurinol, sulfasalazina, fenobarbital, lamitrogina y nevirapina; y, con 9 pacientes fallecidos (5 %).³ En Perú se ha reportado como causa de SD a medicamentos antituberculosos, paracetamol y trimetropima/sufametoxazol.^{4,8}

El periodo de latencia del síndrome es variable, así en un estudio de nueve casos se encontró una fluctuación entre dos y siete semanas.^{2,3,9} El presente caso estuvo expuesto



Figura 2.

a la carbamazepina cerca de ocho a nueve semanas y que le habían prescrito en un hospital psiquiátrico por haber presentado convulsiones en dos oportunidades, cuando estaba en período de abstinencia alcohólica. Es poco probable que los hallazgos bioquímicos hepáticos estuvieran relacionados con el alcoholismo; y, como dos meses después los resultados se normalizaron, se concluye que el daño hepático fue por el SD.

Se han postulado varios mecanismos patogénicos para el SD: inmunológico, metabólico, inflamatorio-infeccioso, entre otros. La reacción inmunológica alérgica tipo IV o reacción de hipersensibilidad retardada, de los mecanismos inmunológicos propuestos por Gell y Coombs, es mediada primariamente por linfocitos T. Se ha encontrado la presencia de citocinas tales como interferón gamma, interleucinas 4 y 5, y activación de diferentes inmunocitos, tales como macrófagos, neutrófilos, linfocitos B, eosinófilos, CD4, CD8, y producción de grados de apoptosis de queratinocitos, que dan un patrón dermatológico variado.¹⁰ Igualmente, la activación de linfocitos se ha encontrado expresada en la linfocitosis sanguínea que suele ser muy frecuente. También se ha hallado, en biopsias de la piel de pacientes con DRESS, aumento de IL 4 y 5 previo a la aparición de eosinofilia.¹¹

En el mecanismo metabólico-tóxico, el sistema de la citocromo CYP450 es el encargado de metabolizar los anticonvulsivantes en metabolitos tóxicos y la enzima epóxido hidrolasa es la encargada de la detoxificación. La deficiencia o ausencia de la enzima produciría

cúmulo de los mismos, los que actuarían como haptenos desencadenantes de respuesta inmunológica mediada por linfocitos T, lo que inicia una reacción inmune sobre los órganos que producen las enzimas de la CYP 450, como la piel, hígado, intestino, pulmón.¹² Las infecciones virales alteran la respuesta inmunológica y los mecanismos de detoxificación de los metabolitos de las drogas, lo que produce mayor riesgo de activación de hipersensibilidad a dichos metabolitos y la aparición del síndrome. Se ha encontrado asociación con virus como citomegalovirus, Epstein-Barr, VIH, herpes virus tipo 6 y 7.¹³ No pudimos investigar por herpes virus tipo 6 pero si la serología de los otros virus implicados con SD fueron negativas. Es importante señalar que el paciente presentado tenía antecedentes de atopia familiar y él mismo presentaba ocasionalmente rinitis alérgica, una forma de hipersensibilidad, lo que denotaba una condición inmunológica hiperreactiva.

Con el fin de estandarizar el diagnóstico y manejo del SD se han desarrollado hasta tres grupos de criterios diagnósticos. El primero propuesto por Bocquet et al., en donde se señala los siguientes criterios: 1) erupción cutánea; 2) anormalidades hematológicas: eosinofilia, linfocitosis atípica; 3) compromiso sistémico: adenopatías mayores de 2 cm de diámetro o hepatitis (aminotransferasas mayores dos veces su valor normal), nefritis intersticial, neumonitis intersticial, carditis.²

Cacoub, en su revisión uso los criterios de RegiSCAR (Registro Europeo de las Reacciones Adversas Cutáneas Graves): 1) fiebre de 38° C* o más; 2) reacción



sospechosa a droga; 3) exantema agudo; 4) adenopatías de mínimo dos grupos diferentes;* 5) compromiso de un mínimo un órgano interno;* 6) linfocitosis o linfopenia y eosinofilia.* Tres de cuatro criterios con asterisco hacen diagnóstico.

Un Comité de Estudio e Investigación Japonés de las Reacciones Adversas a Drogas presentó sus criterios y remarcó la reactivación del herpes virus 6.¹⁵ Señaló los siguientes criterios: 1) exantema maculopapular presentado por lo menos tres semanas después de haber iniciado ingesta de droga sospechosa; 2) síntomas se prolongan por lo menos dos semanas después de haber sido suspendido; 3) fiebre mayor de 38 °C; 4) elevación de alanina aminotransferasa mayor de 100 U/L; 5) leucocitosis mayor de 11 000/mm³; 6) linfocitosis, linfocitos atípicos más de 5%; 7) eosinofilia; 8) linfadenopatía; 9) herpes virus humano reactivado; de los cuales se necesita un mínimo de siete criterios para el diagnóstico. El paciente presentado cumplió con los tres criterios referidos.

Los hallazgos histológicos son variados, comprometen anexinas con presencia de eosinófilos (20 %), neutrófilos (42 %), signos de eccema (40 %), dermatitis de interfase (74 %), patrones de pustulosis exantemática generalizada y eritema multiforme. Existe, además presencia de linfocito CD8, en cuyo caso existe una gran eritrodermia y/o ampollas y bulas. El paciente del presente caso tuvo un exantema eritrodérmico grave, acompañado de vesículas en el tronco y de enantemas orales. El resultado de la biopsia del paciente mostró cambios compatibles con reacción medicamentosa y como segunda posibilidad una eruptiva viral.

En el diagnóstico diferencial del SD se debe pensar en síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa por linfoma cutáneo y erupciones virales, entre otras entidades.^{16,17}

El tratamiento fue con base en la hidratación, corticoides, metilprednisolona parenteral en los primeros cinco días y luego prednisona oral y antihistamínicos. La evolución del paciente se caracterizó por una recuperación de las alteraciones bioquímica y sanguínea en la primera semana, las lesiones dérmicas persistieron y desaparecieron pero en forma lenta por dos a cuatro semanas.

El pronto reconocimiento de este síndrome la suspensión de la droga desencadenante y la corticoterapia siguen siendo necesarios para una evolución favorable del compromiso dérmico y visceral en el SD.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Saltzstein SL, Ackerman LV. Lymphadenopathy induced by anticonvulsant drugs and mimicking clinically pathologically malignant lymphomas. *Cancer*. 1959;12:164-182.
2. Bocquet H, Boagot M, Roujeau JC. Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms: DRESS). *Semin Cutan Med Surg*. 1996;15(4):250-7.
3. P. Cacoub, P. Musette, V. Descamps et al., The DRESS syndrome: a literature review. *AJM*. 2011;124(7):588-597.
4. Salas A, Mechán V, Llanos F, Yoshihiro Nako J. Síndrome DRESS inducido por fármacos antituberculosos en un paciente con diabetes mellitus tipo 2. *An Fac Med*. 2012;73(2):159-64.
5. Elguera-Falcón F, Juárez-García M. Síndrome DRESS durante tratamiento antituberculoso. *Rev Soc Peru Med Interna*. 2011;24(4):207-11.
6. Quispe-Bellido EM, Rosado-Santander NR. Síndrome de Dress secundario a tratamiento antituberculoso. A propósito de un caso. *Rev Cuerpo Méd HNAAA*. 2016;9(2):116-9.
7. Ponce-Rodríguez M, Mendoza R. Síndrome DRESS inducido por paracetamol. Reporte de un caso. *Dermatol Peru*. 2012;22(1):46-49.
8. Ticse Aguirre R, Huayanay Falconi L, Malaga Rodriguez G, y col. Síndrome de hipersensibilidad por uso de trimetoprim/sulfametoxazol. Reporte de un caso. *Rev Med Hered*. 2006;17(2):109-14.
9. Ocampo-Garza J, Ocampo-Garza SS, Martínez-Villarreal JD y col. Reacción por drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos (Síndrome de DRESS). Estudio retrospectivo de nueve casos. *Rev Med Chile*. 2015;143:577-583.
10. Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions. *Ann Intern Med*. 2003;39:683-93.
11. Mauri-Hellweg D, Bettens F, Mauri D, Brander C, et al. Activation of drug-specific CD4+ and CD8+ cells in individuals allergic to sulfonamides, phenytoin and carbamazepine. *J Immunol*. 1995;155:462-72.
12. Shear NH, Spielberg SP. Anticonvulsants Hypersensitivity Syndrome in vitro Assessment of Risk. *Am Soc Clin Invest Inc*. 1988;82:1826-1832.
13. Aihara M, Sugita Y, Takahashi S, et al. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome associated with reactivation of cytomegalovirus. *Br J Dermatol*. 2001;144:1231-4.
14. Eshki M, AUanore L, Musette P, 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;145:67-72.
15. Shiohara T, Iijima M, Ikezawa Z, et al. The diagnosis of a DRESS syndrome has been sufficiently established on the basis of typical clinical features and viral reactivations. *Br J Dermatol*. 2007;156(5):1083-4.
16. Ortonne N, Valeyrie-Allanore L, Bastuji-Garin S. Histopathology of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome: a morphological and phenotypical study. *Br J Dermatol*. 2015;173(1):50-8.
17. Bachot N, Roujeau JC. Differential diagnosis of severe cutaneous drug eruptions. *Am J Clin Dermatol*. 2003;4(8):561-72.

CORRESPONDENCIA: Dr. Hermilio Javier Díaz Romero.
hermiliojavier@yahoo.com

FECHA DE RECEPCIÓN: 15 de abril de 2017.

FECHA DE ACEPTACIÓN: 20 de junio de 2017.