

Síndrome de sensibilidad a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos en pediatría. Caso clínico

DRESS syndrome in paediatrics. Clinical case

Marcos Silva-Feistner^a, Elena Ortiz^a, María Jesús Rojas-Lechuga^b y Daniel Muñoz^a

^aDepartamento de Dermatología, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

^bPontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

Recibido el 20 de noviembre de 2015; aceptado el 30 de mayo de 2016

Resumen

Introducción: El síndrome de sensibilidad a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos es una enfermedad potencialmente mortal, caracterizada por exantema, fiebre, adenopatías, alteraciones hematológicas y compromiso de órganos internos. **Objetivo:** Presentar una afección poco frecuente en pediatría para facilitar la sospecha diagnóstica y el rápido reconocimiento por parte de los médicos. **Caso clínico:** Lactante de 9 meses hospitalizada por un cuadro de neumonía viral grave con ventilación mecánica no invasiva, tratada con ceftriaxona entre otros medicamentos. Al quinto día de suspendido el antibiótico presentó un exantema maculopapular violáceo, confluyente de predominio en el tronco, la cara y las extremidades superiores, asociado a fiebre, eosinofilia y elevación de transaminasas. Se manejó con prednisona oral más corticoides tópicos por 6 semanas, con buena evolución a los 3 meses de seguimiento. **Conclusiones:** El diagnóstico de síndrome de sensibilidad a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos se realiza por clínica y exámenes de laboratorio, además de biopsia cutánea en caso de duda diagnóstica. Si bien su causa más frecuente son los anticonvulsivantes se han descrito casos con un sinnúmero de fármacos. El manejo consiste en la suspensión del fármaco sospechoso asociado a medidas de soporte y tratamiento corticosteroide por tiempos prolongados.

Palabras clave:

Síndrome de sensibilidad a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos;
Hipersensibilidad a fármacos;
Ceftriaxona;
Pediatría.

Abstract

Introduction: Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) is a rare, potentially life-threatening, drug-induced hypersensitivity reaction that includes skin eruption, haematological abnormalities, lymphadenopathy, and internal organ involvement. **Objective:** Presenting a rare condition in children, to facilitate a rapid diagnostic suspicion and recognition by doctors. **Case report:** An 9 months old infant admitted due to a severe viral pneumonia, managed with non-invasive ventilation and ceftriaxone. Five days after stopping antibiotics, a confluent maculopapular rash appeared, which was predominantly in the trunk, face and upper extremities, combi-

Keywords:

Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms;
Drug-induced hypersensitivity reaction;
Ceftriaxone;
Paediatrics.

Correspondencia:

Marcos Silva-Feistner

marcos.silva.feistner@gmail.com

ned with a fever, eosinophilia, and elevated serum levels of transaminase. She received treatment with oral prednisone and topical corticosteroids for 6 weeks, with a good outcome after 3 months. **Conclusions:** The diagnosis of DRESS syndrome is made using clinical criteria, laboratory values, and histopathology, if there is any query. Although it is classically caused by anticonvulsants and sulphonamides, many other drugs have been implicated. The offending drug should be immediately discontinued and the patient given supportive treatment, and systemic corticosteroids for long periods of treatment.

Introducción

El cuadro clínico de exantema asociado a fiebre y adenopatías representa un desafío diagnóstico para el médico en lo que respecta a su etiología, ya sea viral o medicamentosa. Se debe tener un alto índice de sospecha ante estos cuadros y manejar un espectro amplio de diagnósticos diferenciales, ya que las reacciones cutáneas adversas a fármacos son cuadros potencialmente mortales, y un diagnóstico certero puede modificar el pronóstico del paciente.

Las reacciones cutáneas adversas severas 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 Stevens-Johnson, 25-30% para necrólisis epidérmica tóxica y menos de un 5% en pustulosis exantémica generalizada, con una alta tasa de complicaciones y/o secuelas¹.

El síndrome de sensibilidad a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos, cuyo acrónimo en inglés es DRESS, consiste en una reacción grave de hipersensibilidad a fármacos y/o sus metabolitos activos, caracterizada por exantema, fiebre, adenopatías, alteraciones hematológicas y afectación de órganos internos². Su incidencia es desconocida, reportándose más frecuentemente en adultos, sin diferencia por sexo. Se estima un riesgo en la población entre 1/1.000 y 1/10.000 ante la exposición a un fármaco^{3,4}.

Los agentes más frecuentemente asociados a DRESS son anticonvulsivantes (carbamazepina, lamotrigina, fenobarbital, fenitoína, ácido valproico y zonisamida) hasta en un 35% de los casos, alopurinol en un 18%, sulfonamidas (sulfasalazina) y dapsona en un 12%, y otros antibióticos en un 11%^{5,6}. 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 muchos otros medicamentos han sido implicados^{7,8}.

El objetivo de este manuscrito es presentar una afección poco frecuente en pediatría, para facilitar la sospecha diagnóstica y el rápido reconocimiento por parte de los médicos.

Caso clínico

Lactante de sexo femenino, prematura extrema, con displasia broncopulmonar leve no oxígeno dependiente y enfermedad de membrana hialina que requirió 2 dosis de surfactante para su manejo.

La paciente se hospitalizó a los 9 meses de edad por cuadro de neumonía viral por adenovirus y parainfluenza 3, con requerimiento de ventilación mecánica no invasiva en la unidad de paciente crítico pediátrica; dentro de los medicamentos que recibió se encuentran ceftriaxona (completó 7 días de tratamiento), metadona y palivizumab (una dosis 15 mg/kg IM).

Posterior al cese de tratamiento antibiótico, al duodécimo día de hospitalización y quinto día posterior a la suspensión de ceftriaxona la paciente presentó alzas febriles aisladas de hasta 38 °C, sin compromiso hemodinámico, asociado a un exantema maculopapular violáceo. El exantema se inició en el tronco y comprometió las extremidades superiores y la cara; luego fue confluyente y generalizado, agregándose con posterioridad una descamación fina y edema facial. No presentó compromiso de mucosas y se constataron adenopatías palpables (figuras 1 y 2).

En los exámenes de laboratorio destacó un recuento de leucocitos normal (5.910), con un recuento absoluto de linfocitos aumentado 3.110 (valor normal [VN] 1,2-3) y una eosinofilia de 10,5% (620,5/mm) (VN 2,0-4,0%). Asociado a esto, presentó elevación de las transaminasas, con transaminasa glutámico-pirúvica (GPT) 593 (VN 4-41), transaminasa glutámico oxalacética 531 (VN 9-37), gamma glutamil transpeptidasa 97 (VN 8-61) y fosfatasa alcalina 157 (VN 40-129), bilirrubina total 0,34 (VN 0-1,00). Presentó hemocultivos negativos, función renal normal y radiografía de tórax compatible con cuadro de neumonía viral, sin condensaciones evidentes.

Fue evaluada por dermatología catalogándose como DRESS, probablemente secundario a ceftriaxona. Se manejó con prednisona a dosis de 1 mg/kg/día, antihistamínicos, lubricación de la piel y corticoides tópicos de baja potencia. La paciente evolucionó de forma favorable, con desaparición del exantema y corrección de parámetros de laboratorio (eosinofilia y pruebas hepáticas).



Figura 1. Exantema maculopapular confluyente en tronco, glúteos y escaso en extremidades inferiores.



Figura 2. Exantema maculopapular confluyente en tronco, extremidades superiores y edema facial.

Dos semanas posterior al alta presentó nuevamente un exantema maculopapular asociado a alzas febriles de hasta 38 °C, sin otros síntomas. Por sospecha de reactivación de síndrome de DRESS, se hospitalizó en la unidad de cuidados especiales, donde se controlaron exámenes, entre los que destacó leucocitosis de 11.420 (VN 5,0-10,0) con eosinofilia 16,8% (1.918 mm), trombocitosis 684.000 (VN 150-450), elevación discreta de transaminasas: GPT 70, transaminasa glutámico oxalacética 42, gamma glutamil transpeptidasa 113, lactato deshidrogenasa 224, función renal conservada y parámetros inflamatorios bajos.

En el contexto de segunda hospitalización por el cuadro clínico se realizó un estudio diagnóstico detallado, encontrando inmunoglobulinas G y M positivas para citomegalovirus. Se descartó presencia de otros virus como virus de la hepatitis B y C, virus de la inmunodeficiencia humana, lúes, infección por micoplasma y virus Epstein-Barr; no fue solicitada serología para virus herpes 6 (VH6) y no se tomó biopsia cutánea.

El cuadro descrito se interpretó como reactivación del síndrome de DRESS asociado a una reactivación de citomegalovirus. Se manejó con esquema de prednisona oral a dosis de 1 mg/kg/día, con disminución lenta posterior (6 semanas), asociado a corticoides tópicos. La paciente presentó una evolución favorable, sin nuevas recaídas a 3 meses de seguimiento.

Discusión

El síndrome de DRESS se caracteriza por presentar una latencia de 2 semanas a 3 meses entre la exposición al fármaco y el desarrollo del cuadro, con un curso prolongado a pesar de la discontinuación del fármaco^{7,9,10}.

Se plantea que en su etiopatogenia participa una severa hipersensibilidad a fármacos y/o sus metabolitos activos, la cual podría estar asociada a defectos enzimáticos en el metabolismo del medicamento. El exacto mecanismo de producción es desconocido; se ha propuesto una hipersensibilidad tipo IV, pero infecciones virales, particularmente por virus herpes 6, han mostrado un rol en su patogenia⁶. Ahluwalia et al. estudiaron en una cohorte de 29 pacientes pediátricos la relación entre el VH6 y el síndrome de DRESS, y demostraron solo 4 casos de VH6 positivo, y en estos encontraron una mayor severidad del curso de la enfermedad y mayor frecuencia de complicaciones pulmonares. También se observó que puede asociarse con reactivación de otros virus herpes, incluidos el virus herpes 7, virus de Epstein-Barr y citomegalovirus⁶. Por otra parte, se han establecido relaciones entre ciertos haplotipos HLA y predisposición a desarrollar síndrome de DRESS con algunos medicamentos, y se han descrito mutaciones específicas en genes que codifican para enzimas detoxificadoras⁷.

Tabla 1. Criterios diagnósticos RegiSCAR para síndrome DRESS

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

Puntaje total: < 2 excluye, 2-3 posible, 4-5 probable, ≥ 6 definitivo. Fuente: obtenido de Kardaun et al⁵.

Se presenta habitualmente con pródrómo inespecífico; puede presentar fatiga, fiebre, a la que se asocia un rash morbiliforme maculopapular, presente en un 95% de los pacientes, que se inicia en la cara y el tronco superior y que se vuelve confluyente y generalizado. Se debe sospechar frente a un exantema que comprometa más del 50% de la superficie corporal y que incluya 2 o más de las siguientes manifestaciones clínicas: edema facial, descamación y púrpura⁵. Cerca de un 50% de los pacientes puede presentar aumento de volumen y dolor que pueda comprometer una mucosa, pero sin progresar a erosiones¹¹.

Para ayudar al clínico en el diagnóstico de síndrome de DRESS se han establecido distintos criterios en los que aún no hay consenso. Bocquet et al. plantearon 3 criterios diagnósticos: erupción cutánea sumado a anormalidad hematológica y compromiso sistémico, en los que incluye como anormalidad hematológica una eosinofilia ≥ 1.500 o presencia de linfocitos atípicos, y en compromiso sistémico: adenopatía ≥ 2 cm, hepatitis con transaminasas ≥ 2 veces el valor normal, nefritis intersticial, neumonitis intersticial o carditis⁷. El *European Register of Severe Cutaneous Adverse Reactions*, desarrolló una tabla diagnóstica, expandiendo los criterios de Bocquet et al.¹², 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 posible¹ (tabla 1). Por otra parte, el *Japanese Research Committee on Severe Cutaneous Adverse Reaction* plantearon otra serie de criterios diagnósticos dentro de los que incluyen la importancia del VH6 en su etiopatogenia, y clasifican de acuerdo a un score 7 un síndrome de DRESS típico y si presenta solo 5 criterios se considera un DRESS atípico⁷ (tabla 2).

El diagnóstico diferencial se debe plantear con otras erupciones cutáneas severas a fármacos, infecciones bacterianas, virales, linfoma y enfermedades del tejido conectivo. Dentro de las principales a descartar por su gravedad se encuentra síndrome de Stevens-Johnson-necrólisis epidérmica tóxica, pustulosis exantémica generalizada, síndromes hipereosinofílicos, linfoma angioinmunoblástico de células T, síndrome de Sézary y lupus cutáneo eritematoso agudo¹³.

En cuadros clínicos sugerentes el estudio debiera incluir hemograma, VHS, PCR, pruebas hepáticas, radiografía de tórax, hemocultivo, VH6 y serología para virus de la hepatitis A, B y C, virus de Epstein Barr y citomegalovirus; también se puede incluir IgM o PCR micoplasma. En casos de duda diagnóstica se puede realizar una biopsia cutánea, que no siendo patognomónica puede orientar al diagnóstico¹³.

Tabla 2. Criterios diagnósticos J-SCAR para síndrome DRESS

Desarrollo rash maculopapular > 3 semanas luego del inicio del fármaco sospechoso
Persistencia de los síntomas luego de la discontinuación de la droga sospechosa
Fiebre > 38 °C
Alteraciones hepáticas (ALT > 100 U/l) o compromiso de otro órgano
Anormalidad en glóbulos blancos (≥ 1)
Leucocitosis ($> 11 \times 10^9/l$)
Linfocitos atípicos ($> 5\%$)
Eosinofilia ($> 1,5 \times 10^9/l$)
Adenopatías
Reactivación VH6

Puntaje total: 7 = DRESS típico, 5 = DRESS atípico, < 5 = considerar otro. Fuente: obtenido de Husain et al⁷.

En el hemograma de un paciente con síndrome de DRESS se puede encontrar eosinofilia > 700 mm en un 50-90% de los casos, linfocitos atípicos, linfoblastos o patrón semejante a una mononucleosis infecciosa. Presentan además aumento de la GPT en cerca de un 80% de los casos, e infección por virus herpes en un 40-60% de los casos. Pueden presentar linfadenopatías palpables y disfunción de múltiples órganos. El hígado es el órgano más comúnmente afectado, y este se asocia con mayor severidad y mortalidad del cuadro 2. Puede ocurrir fallo renal y compromiso pulmonar. Menos frecuente es el fallo cardíaco secundario a miocarditis, síntomas neurológicos como meningitis o encefalitis, gastroenteritis, alteraciones pancreáticas y disfunción tiroidea².

El exantema y compromiso visceral se resuelven gradualmente una vez suspendido el fármaco, con un promedio de 6 a 9 semanas. En un 20% de los casos la enfermedad puede persistir por un período prolongado con períodos de remisión y reactivación^{1,14}.

En el tratamiento es fundamental la pronta identificación y suspensión del fármaco causal. Se deben implementar medidas de soporte y balance hidroelectrolítico en casos de compromiso cutáneo extenso. El tratamiento más aceptado actualmente son los corticosteroides sistémicos por tiempo prolongado y disminución de forma gradual, para evitar recaídas¹⁵. Sin embargo, se han propuesto otros esquemas de tratamiento, en los que incluye, en casos leves a moderados, sin compromiso sistémico, la utilización de corticoides tópicos. En aquellos pacientes moderados a graves la evidencia es controvertida; Funck-Brentano et al. realizaron un estudio retrospectivo en 38 pacientes, en el que concluyeron que el uso de corticoides sistémicos se asocia a mayores complicaciones como reactivaciones virales, sepsis y mortalidad. Sin embargo, en los casos severos con compromiso renal y/o pulmonar se han descrito beneficios, por lo que sugieren que se debe reservar solo para cuadros severos, sin embargo mayores estudios y evaluaciones prospectivas se requieren para determinar su utilidad y seguridad¹⁶.

Nuestra paciente presentó un cuadro clínico compatible con síndrome de DRESS con compromiso hepático y exámenes de laboratorio que apoyan el diagnóstico. Sin embargo, la latencia del cuadro frente al fármaco sospechoso fue de 12 días, siendo registrado en la literatura una latencia de 2 semanas hasta 12 semanas, sin consenso al respecto. Para complementar el estudio en este caso faltaron ciertos antecedentes como la presencia de linfocitos atípicos, presencia de virus herpes 6 y una eventual biopsia cutánea. Si bien de acuerdo a los criterios diagnósticos planteados por el *European Register of Severe Cutaneous Adverse Reac-*

tions se considera altamente probable de síndrome de DRESS, en el grupo *Japanese Research Committee on Severe Cutaneous Adverse Reaction* clasificaría como un síndrome de DRESS atípico. La evolución del cuadro con recaídas asociadas a la reactivación de citomegalovirus asociado a una respuesta al tratamiento corticosteroidea, apoya nuestra sospecha diagnóstica, y su pronto diagnóstico y tratamiento evitó posibles consecuencias graves.

Conclusión

El síndrome de DRESS es una entidad poco frecuente en pediatría. Por esta razón y por su potencial gravedad es un diagnóstico que se debe considerar en aquellos niños que presenten un exantema, fiebre, adenopatías y compromiso sistémico. Si bien su causa más frecuente son los anticonvulsivantes, se han descrito casos por varios fármacos de distinta naturaleza. El diagnóstico es clínico, apoyado por exámenes de laboratorio, y se puede complementar con una biopsia cutánea en caso de duda diagnóstica. El manejo de estos pacientes en primer lugar consiste en suspender los fármacos sospechosos e implementar medidas de soporte. Respecto al tratamiento farmacológico se sugiere el uso de corticosteroides sistémicos por un tiempo prolongado con disminución gradual, de manera que se eviten las recaídas.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

1. 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.* 2016;44:83-95.
2. Rabenkogo A, Vigue MG, Jeziorski E. Le syndrome DRESS: une toxidermie à connaître. *Arch Pediatr.* 2015;22:57-62.
3. Chi Chiou CC, Yang LC, Hung SI, et al. Clinicopathological features and prognosis of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms; a study of 30 cases in Taiwan. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2008;22:1044-9.
4. Mockenhaupt M. Severe drug-induced skin reactions: Clinical pattern, diagnostics and therapy. *J Dtsch Dermat Ges.* 2009;7:142-60.
5. Kardaun SH, Sekula P, Valeyrie-Allanore L, 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;169:1071-80.
6. Ahluwalia J, Abuabara K, Perman MJ, Yan AC. Human herpesvirus 6 involvement in paediatric drug hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol.* 2015;172:1090-5.
7. Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome. Part I. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68:693.
8. Teng P, Tan B. Carbamazepine-induced DRESS syndrome in a child: Rapid response to pulsed corticosteroids. *Dermatol Online J.* 2013;19:18170.
9. Descamps V, Mardivirin L, Janela B, Musette P, Ranger-Rogez S. Le syndrome d'hypersensibilité (DRESS) n'est qu'une maladie virale. *Rv Fr Allergol.* 2010;50:171-3.
10. Autret-Leca E, Norbert K, Bensouda-Grimaldi L, et al. [DRESS syndrome, a drug reaction which remains bad known from paediatricians]. *Arch Pediatr.* 2007;14:1439-41 [Article in French].
11. Kardaun SH, Sidoroff A, Valeyrie-Allanore L, et al. Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: Does a DRESS syndrome really exist? *Br J Dermatol.* 2007;156:609-11.
12. Bocquet H, Bagot M, Roujeau JC. Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms: DRESS). *Semin Cutan Med Surg.* 1996;15:250-7.
13. Roujeau JC. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). 2014;24. *UptoDate.*
14. Mardivirin L, Valeyrie-Allanore L, Branlant-Redon E, et al. Amoxicillin-induced flare in patients with DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms): Report of seven cases and demonstration of a direct effect of amoxicillin on human herpesvirus 6 replication in vitro. *Eur J Dermatol.* 2010;20:68-73.
15. Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome. Part II. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68:709.
16. Funck-Brentano E, Duong TA, Bouvresse S, et al. Therapeutic management of DRESS: A retrospective study of 38 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72:246-52.