

Síndrome DRESS asociado con fármacos antituberculosos

Dress syndrome associated with antituberculous drugs

Carlos Alberto Dávila-Hernández,¹ Mario Luis Franco-Soto,² María Alejandra Franco-Kuroki³ y Wendy Christina Castro-Parí³

Dávila-Hernández CA, Franco-Soto ML, Franco-Kuroki MA, Castro-Parí WC. Síndrome DRESS asociado con fármacos antituberculosos. 2018;31(2):60-62.

RESUMEN

Se presenta el caso de una paciente mujer de 17 años de edad, con el diagnóstico de tuberculosis pulmonar que recibió rifampicina, isoniazida, pirazinamida y etambutol. Cuatro semanas después presentó exantema dérmico, ictericia conjuntival, fiebre y prurito, eosinofilia y elevación de las enzimas hepáticas. Con el diagnóstico de síndrome DRESS se suspendió el tratamiento y se administró corticoides y antihistamínicos. La paciente desarrolló falla multiorgánica y falleció después de dos días después del ingreso.

PALABRAS CLAVE: síndrome DRESS, hipersensibilidad, eosinofilia, tuberculosis pulmonar, antituberculoso.

ABSTRACT

A 17 years-old woman diagnosed of pulmonary tuberculosis received rifampicin, isoniazid, pyrazinamide and ethambutol. Four weeks later, she presented a skin rash, conjunctival jaundice, fever and pruritus, eosinophilia and elevated liver enzymes. With the diagnosis of DRESS syndrome, the TB treatment was stopped and corticosteroids and antihistamines were administered. The patient developed multi-organ failure and died two days after admission.

Key words: DRESS syndrome, hypersensitivity, eosinophilia, pulmonary tuberculosis, antituberculous drug.

INTRODUCCIÓN

El síndrome DRESS (acrónimo del inglés *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) fue descrito por primera vez por Bocquet y col., en 1996.¹ Es una farmacodermia grave, potencialmente fatal, de etiología desconocida, caracterizada por eosinofilia periférica y

síntomas sistémicos, como fiebre, erupción cutánea, linfadenopatía, linfocitos atípicos y elevación de las enzimas hepáticas: al menos el doble de su valor normal.^{2,3} El órgano más frecuentemente afectado es el hígado, seguido por riñones y pulmones. La incidencia se estima de 1/1 000 hasta 1/10 000 en personas con exposiciones a medicamentos⁴ como anticonvulsivantes (fenitoína, fenobarbital, carbamazepina) y por sulfonamidas; y, también han sido involucrados como los antituberculosos y antipiréticos.⁶

Una característica relevante es la aparición de los síntomas dos a ocho semanas después del contacto con el fármaco y la posible persistencia de los síntomas a pesar de la discontinuación del tratamiento.⁵ Es un tipo de farmacodermia grave como también lo son el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica.⁶ Su mortalidad es de 10 % a 20 %. El tratamiento se basa en el uso de corticoides y en la suspensión del fármaco sospechoso.⁷

La identificación del síndrome de DRESS constituye un reto diagnóstico debido a la diversidad de manifestaciones clínicas en relación al número de órganos afectados. La tuberculosis pulmonar y

1. Médico asistente del Servicio de Emergencia del Hospital IV EsSalud Augusto Hernández Mendoza, Ica. Universidad Nacional San Luis Gonzaga de Ica.
2. Médico asistente del Servicio de Medicina Interna del Hospital Regional de Ica. Universidad Nacional San Luis Gonzaga de Ica.
3. Médico-cirujano. Universidad Nacional San Luis Gonzaga de Ica.

extrapulmonar es una enfermedad infecciosa grave que en la actualidad puede curarse totalmente con la combinación de tres o cuatro medicamentos. Los esquemas terapéuticos con isoniazida, rifampicina, pirazinamida, etambutol y estreptomina son exitosos.⁸

Presentamos el caso de una paciente con tuberculosis pulmonar y que luego de iniciada la terapia antituberculosa presentó exantema dérmico, eosinofilia y síntomas sistémicos compatibles con síndrome DRESS.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente mujer de 17 años, procedente de la ciudad de Chíncha, en donde se le diagnosticó tuberculosis pulmonar mediante signos clínicos, radiográficos y cultivo en esputo: positivo para *Mycobacterium tuberculosis* (Figura 1). Inició tratamiento con rifampicina, isoniazida, pirazinamida y etambutol. Después de cuatro semanas de tratamiento, presentó exantema, ictericia conjuntival, fiebre y prurito. Solicitó su retiro para ingresar al servicio de emergencia del Hospital IV Augusto Hernández Mendoza de Ica, presentando eritema facial, eritema maculopapular y descamativo acompañados de prurito generalizado en el tórax, abdomen y extremidades, con ictericia marcada y manifestando fiebre. Fue internada con el diagnóstico de reacción adversa a los medicamentos antituberculosos.

Exámenes auxiliares

Leucocitos (conteo absoluto) 67 990; neutrófilos 36 150; linfocitos 18 020; monocitos 9 820; eosinófilos 3 910; basófilos 9; hemoglobina 13,60 g/dL; plaquetas 205 000.

Glucosa 51 mg/dL; urea 41 mg/dL; creatinina 1,0 mg/dL. AST 1 298,4 U/L; ALT 1 221,2 U/L; fosfatasa alcalina 497,0 U/L; bilirrubina total 5,54 mg/dL; bilirrubina directa 3,27 mg/dL.

Tiempo de protrombina 21,9 s; Tiempo parcial de tromboplastina 34,1 s; INR 1.98.

Hepatitis A, B y C no reactivos. CMV Ig 244,60 UI/mL; CMV IgM y VIH no reactivos. PCR 11,34 mg/L.

Radiografía de tórax: radioopacidad mal definida apical derecha sugerente de consolidación. (Figura: 2).

Con el diagnóstico de reacción adversa de los medicamentos antituberculosos y síndrome DRESS, se suspendió el tratamiento y se administró corticoides y antihistamínicos.

Ecografía abdominal: esplenomegalia; líquido libre en cavidad pélvica en volumen de 200 mL.

Evolución

La paciente desmejoró en las siguientes horas y, con mayor compromiso sistémico, pasó a la unidad de Cuidados Intensivos (UCI). Recibió tratamiento de soporte para falla multiorgánica, sin embargo, falleció luego de dos días de permanencia en el hospital.

DISCUSIÓN

La OMS define una reacción adversa a medicamento como “cualquier reacción nociva no intencionada que aparece a dosis normalmente usadas en el ser humano para profilaxis, diagnóstico o tratamiento o para modificar funciones fisiológicas”.⁹ El síndrome de hipersensibilidad conocido como síndrome DRESS es un tipo severo de reacción a drogas que se caracteriza por una triada conformada por: fiebre, erupción cutánea y compromiso de órganos internos.¹⁰

Su etiología no está definida pudiendo deberse a varios factores idiosincráticos, genéticos, desnutrición, reacción autoinmune, deficiencias o alteraciones enzimáticas, interacciones farmacológicas e infecciones virales: herpes virus tipo 6 y 7, citomegalovirus, Epstein-Barr y el VIH que comprometen el sistema inmunológico y alteran los mecanismos de detoxificación de drogas.

Las manifestaciones clínicas suelen aparecer entre dos a ocho semanas después de la primera exposición al fármaco, como ocurrió en el paciente que se presenta, que tuvo los síntomas a las cuatro semanas de tratamiento. Las lesiones dérmicas pueden ir desde un exantema maculopapular confluyente y pruriginoso cefalo-caudal, descamativo, hasta la confluencia de lesiones y eritrodermia; dichas lesiones pueden evolucionar a dermatitis exfoliativa. El edema facial periorbitario es frecuente y junto con la fiebre son signos iniciales de este síndrome.¹⁰⁻¹³ Entre las manifestaciones no dermatológicas destacan: fiebre (temperatura axilar de 39 a 41 °C), adenopatías, alteraciones hematológicas (leucocitosis, eosinofilia, anemia hemolítica) y daño visceral (hepatitis fulminante, nefritis).¹⁰ Nuestro paciente presentó de manera progresiva las manifestaciones descritas, aunque la función renal fue conservada en todo momento y además no se evidenció adenopatías.

El diagnóstico es difícil debido a la variabilidad de patrones tanto de afección cutánea como de involucro



en órganos internos, por lo que se crea un sistema de puntuación llamado RegiSCAR (acrónimo del inglés *Severe Cutaneous Adverse Reaction*: reacciones adversas cutáneas de carácter grave), que constituye un registro europeo de reacciones cutáneas adversas de carácter grave. Así, RegiSCAR ha clasificado los casos de probable DRESS en “no”, “posible”, “probable” y “definitivo”, de acuerdo con el número de criterios diagnósticos cumplidos.^{14,15} El paciente de este reporte cumplió con los tres criterios diagnósticos establecidos por Bocquet y, según el sistema de puntuación RegiSCAR, fue un caso “definitivo” de DRESS, ya que sumó seis puntos: fiebre mayor a 38,5 °C; eosinofilia mayor igual 1 500 eosinófilos (2 puntos); erupción cutánea, con extensión mayor al 50 % (1 punto), edema, infiltración, púrpura, descamación (1 punto) y más de dos órganos comprometidos (2 puntos).

El tratamiento se basa en la suspensión inmediata de la droga y la administración de corticoides sistémicos y antihistamínicos que brindan una dramática mejoría. En casos severos se utiliza prednisona 1 a 2 mg/kg/d, o pulsos de metilprednisolona 1 g/d, por tres días. También se ha descrito el uso de inmunoglobulina humana, EV, 1 g/kg/d, durante dos días.¹⁶⁻¹⁸ En el caso presentado, la paciente recibió dexametasona y antihistamínicos y, en la UCI, soporte.

Se concluyó en que se trató de una paciente con el síndrome DRESS inducido por fármacos antituberculosos con base en la clínica, la afectación multiorgánica, las alteraciones analíticas y la relación del inicio del tratamiento antibiótico con la aparición y la duración de los síntomas.

Se considera este caso de interés clínico debido a la importancia de su diagnóstico y tratamiento precoces, ya que está asociado a una mortalidad significativa.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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(4):250-7.
2. Amante MF, Filippini AV, Cejas N, Lendoire J, Imventarza O, Parisi C. Dress syndrome and fulminant hepatic failure induced by lamotrigine. *Ann Hepatol*. 2009;8:75-7.
3. Severe acute hepatitis in the DRESS syndrome: Report of two cases. *Ann Hepatol*. 2010;9:198-201.
4. Robert S. Exanthematous drug eruptions. *N Engl J Med*. 2012;366:2492-2501.
5. Aquino R, Vergueiro CS, Magliari ME, de Freitas TH. Sulfasalazine induced DRESS syndrome (Drug Rash With Eosinophilia and systemic Symptoms). *Sao Paulo Med J*. 2008;126(4):225-226.
6. Walsh SA, Creamer D. “Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a clinical update and review of current thinking”. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2011;36:6-11.
7. Cacoub P, Musette P, Descamps V, Meyer O, Speirs C, Finzi L, et al. The DRESS Syndrome: A Literature Review. *Am J Med*. 2011;124(7):588-97.
8. Shebe K, Ngwanya MR, Gantsho N, Lehloanya RJ. Severe recurrence of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome secondary to rifampicin patch testing in a human immunodeficiency virus-infected man. *Contact Dermatitis*. 2014;70:125-127.
9. WHO Chronicle, 1973;27:476-480.
10. Chen YC, Chiu HC, Chu CY. Drug Reaction with eosinophilia and Systemic symptoms. *Arch Dermatol* 2010;146:1373-9.
11. Castro R, Ballona R, Gallosa M, et al. Manifestaciones cutáneas de las reacciones adversas a medicamentos: revisión de 41 pacientes hospitalizados en el Servicio de Dermatología del Instituto Especializado de Salud del Niño durante 1995-2003. *Dermatol Pediatr Lat*. 2004;2:11-20.
12. Castagnino J, Musella R, Palmero D. Síndrome DRESS inducido por fármacos anti tuberculosis. *Rev Am Med Resp*. 2011;3:141-6.
13. Elguera-Falcón F, Juárez-García M. Síndrome DRESS durante tratamiento antituberculoso. *Rev Soc Peru Med Int*. 2011;24:207-11.
14. Davidovici B, Dodiuk-Gad R, Rozenman D, Halevy S; Israeli RegiSCAR Network. Profile of acute generalized exanthematous pustulosis in Israel during 2002-2005: results of the RegiSCAR Study. *Isr Med Assoc J*. 2008;10:410-12.
15. RegiSCAR [sede Web]. Unión Europea. [actualizado el 25 de octubre de 2014]. The RegiSCAR Project; Disponible en: <http://www.regiscar.org/esp/Project.html>
16. Descamps V, Ranger-Rogez S, Musette P, Barbaud A. Le DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms). *Revue du rhumatisme monographies*. 2011;78(3):197-200.
17. Lobo I, Ferrerira M, et al. Erupcao a fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos (síndrome DRESS). *Acta Med Port*. 2008;21:367-372.
18. Venegas G, Castro E, et al. Síndrome de hipersensibilidad a drogas: reporte de caso. *Folia Dermat Per*. 2001. versión electrónica: 1609-7254.

CORRESPONDENCIA: Carlos Alberto Dávila Hernández
dh39130@hotmail.com

FECHA DE RECEPCIÓN: 11 de junio de 2018.

FECHA DE ACEPTACIÓN: 23 de julio de 2018.