

Síndrome de sensibilidad a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos debido a la carbamazepina. Caso pediátrico

Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms due to carbamazepine. Pediatric case

Dra. Rocío del P. Pereira-Ospina,^a Dra. Ana M. Bejarano-Quintero,^b Dr. José M. Suescún-Vargas^c y Dr. Javier Y. Pinzón-Salamanca^c

RESUMEN

Entre las reacciones medicamentosas graves en la piel, se encuentran el síndrome de Stevens-Johnson, la necrólisis epidérmica tóxica y el síndrome de sensibilidad a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*; DRESS, por sus siglas en inglés), que son poco comunes en la población pediátrica (incidencia: 1/1000-10000 niños), sin embargo, tienen mal pronóstico. El síndrome de sensibilidad a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos consiste en erupciones cutáneas, alteraciones hematológicas, linfadenopatía y afectación de órganos.

Se presenta el caso de un paciente masculino de 12 años que desarrolló esta patología después de iniciar el tratamiento anticonvulsivo con carbamazepina. Se considera que es importante que el personal de la salud tenga conocimiento de esta enfermedad para que sea incluida entre los diagnósticos diferenciales de pacientes con afecciones similares, ya que este síndrome es potencialmente mortal.

Palabras clave: síndrome DRESS, síndrome de hipersensibilidad a medicamentos, pediatría, carbamazepina.

ABSTRACT

Severe skin reactions include Stevens-Johnson Syndrome, toxic epidermal necrolysis and Drug reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) syndrome, which are uncommon in the pediatric population (incidence 1/1000-10000 children), but they have bad prognosis. Drug-sensitive Syndrome with eosinophilia and systemic symptoms consists in rash, hematological abnormalities, lymphadenopathy and organ involvement.

We report the case of a 12-year-old male patient who developed this pathology after initiating anticonvulsant therapy with carbamazepine. We consider that it is important to be aware of this disease and to include it among the differential diagnoses in patients with similar conditions because this syndrome is life-threatening.

Key words: DRESS syndrome, drug hypersensitivity syndrome, pediatrics, carbamazepine.

- Departamento de Educación e Investigación, Instituto Roosevelt, Bogotá, Colombia.
- Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia.
- Instituto Roosevelt, Universidad del Rosario, Andes y Salcaña, Bogotá, Colombia.

Correspondencia:

Dra. Rocío del P. Pereira-Ospina: rpereira@ioir.org.co

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 13-7-2017

Aceptado: 13-11-2017

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.e433>

Cómo citar: Pereira-Ospina RP, Bejarano-Quintero AM, Suescún-Vargas JM, et al. Síndrome de sensibilidad a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos debido a la carbamazepina. Caso pediátrico. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(3):e433-e436.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de sensibilidad a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*; DRESS, por sus siglas en inglés) fue descrito por primera vez en 1996 por Bocquet en pacientes que presentaban una afección inducida por medicamentos, que consistía en *rash*, fiebre, linfadenopatías, anormalidades hematológicas, hepatitis y compromiso de algunos órganos.¹ Se sabe que el síndrome DRESS tiene una mortalidad cercana al 10% y, en ello, radica la importancia de su diagnóstico y tratamiento precoz.²

En el síndrome DRESS, las manifestaciones ocurren por una reacción de hipersensibilidad tipo IV grave a medicamentos. Se ha encontrado una asociación con infecciones virales, en especial, por virus del herpes tipo 6, con el que se ha observado un curso más agresivo de la enfermedad.¹⁻³

La presentación clínica, inicialmente, es inespecífica, con síntomas prodrómicos, como prurito, fiebre y malestar general; luego, aparición de *rash* maculopapular fino diseminado con predominio en la cara, el tronco y las extremidades que afecta más del 50% del área de superficie corporal total. Se acompaña de edema y eritema facial, odinofagia y compromiso multiorgánico.²

En el hemograma, se puede encontrar eosinofilia en más de la mitad de los casos, presencia de linfocitos atípicos, linfoblastos o células mononucleadas. El hígado es uno de los órganos más frecuentemente afectados; la función hepática puede estar alterada con aumento de

alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) hasta en el 80% de los casos.⁴ El compromiso renal se describe hasta en el 30% de los casos, y, con menor frecuencia, se ha reportado miocarditis, neumonitis, meningoencefalitis y compromiso pancreático. Las alteraciones endocrinológicas surgen a largo plazo (no en el episodio agudo); entre ellas, la tiroides es la glándula más comúnmente afectada. Pese a que el hiper- o hipotiroidismo inducido por fármacos es poco frecuente, se recomienda realizar pruebas de hormona estimulante de tiroides (*thyroid stimulating hormone*; TSH, por sus siglas en inglés) y tetrayodotironina (T4).³⁻⁵

Para el síndrome de DRESS, también llamado síndrome de hipersensibilidad inducido por medicamentos (*drug-induced hypersensitivity syndrome*; DIHS, por sus siglas en inglés), se han descrito criterios diagnósticos, como los RegiSCAR y los establecidos por el Comité Japonés para Reacciones Adversas Cutáneas Graves (J-SCAR) (Tabla 1)^{1,6,7}

REPORTE DE CASO

Paciente masculino de 12 años con diagnóstico de epilepsia focal sintomática, quien fue remitido de consulta externa de Neuropediatría por un cuadro clínico de tres días de evolución

TABLA 1. Criterios diagnósticos para el síndrome de sensibilidad a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos^{1,6,7}

RegiSCAR	J-SCAR
Hospitalización.	Rash maculopapular que se desarrolla > 3 semanas luego del inicio de un medicamento.
Reacción que se sospecha que está relacionada con un medicamento.	Luego de discontinuar el medicamento, los síntomas se prolongan.
Erupción aguda.	Fiebre > 38 °C.
Fiebre > 38 °C.	Hepatitis (ALT > 100 U/L) o compromiso renal.
Adenopatías, al menos, en dos lugares.	Anormalidades de los leucocitos: a. leucocitosis (> 11 x 10 ⁹ /L) b. linfocitosis atípica (> 5%) c. eosinofilia (1,5 x 10 ⁹ /L)
Compromiso de, al menos, un órgano.	Linfadenopatía.
Anormalidades sanguíneas: a. Linfocitosis o linfopenia. b. Eosinofilia. c. Trombocitopenia.	Reactivación del HHV-6.
Más de 3 criterios son requeridos para el diagnóstico.	La presencia de 7 criterios es indicativa de DIHS; la presencia de 5 criterios es indicativa de DIHS atípico.

consistente en la aparición de *rash* maculopapular pruriginoso en las superficies extensoras, la cara y las palmas, sin otros síntomas asociados. Cuatro días antes de haber iniciado el cuadro clínico, el paciente presentó un cuadro de rinofaringitis viral con fiebre mayor de 38 °C por dos días. Como antecedentes de importancia, recibía carbamazepina en dosis de 230 mg cada 12 horas (9,3 mg/kg/día) hacía 21 días y ácido valproico en dosis de 250 mg cada 12 horas (10 mg/kg/día) hacía más de un año. Sin otros antecedentes de importancia.

Se lo recibió en el Servicio de Urgencias. En el examen físico, estaba afebril, en buenas condiciones generales. Se observaron, en la piel, máculas y algunas placas descamativas rosadas asalmonadas en las superficies extensoras, la cara y las palmas. El resto del examen físico de ingreso estaba dentro de los límites normales. Por la sospecha de una reacción alérgica medicamentosa, se decidió hospitalizar, se suspendieron ambos anticonvulsivantes y se reemplazaron por 300 mg cada 12 horas (12 mg/kg/día) de levetiracetam. Se inició un antihistamínico y corticoide intravenoso (prednisona: 50 mg/día), y se tomaron exámenes paraclínicos, que mostraron la elevación de las transaminasas (transaminasa glutámico oxalacética –TGO–: 567 UI/L; transaminasa glutámico pirúvica –TGP–: 360 UI/L), hiperbilirrubinemia a expensas de la indirecta (bilirrubina total: 3,82 mg/dl; bilirrubina indirecta: 3,13 mg/dl), hemograma sin leucocitosis ni neutrofilia, eosinófilos 4% sin presencia de anemia. Creatinina levemente aumentada: 0,77 mg/dl. Se realizó una ecografía de las vías urinarias, sin alteraciones, y una ecografía abdominal, en la que no se observó la dilatación de la vía biliar ni intra- ni extrahepática y se mostró la vesícula de paredes delgadas sin cálculos en su interior.

Se decidió iniciar un ciclo de corticoides por tres días, se suspendió y se continuó con los antihistamínicos. Al quinto día de hospitalización, hubo una reaparición del *rash* macular con mayor extensión en el cuello y el tronco. Se solicitaron nuevamente exámenes paraclínicos, que evidenciaron leucocitosis de 18 200 mm³ con eosinofilia del 9%, transaminasas y bilirrubina todavía elevadas, por lo que se decidió reiniciar el corticoide con la misma dosis. Se consideró que el paciente cumplía con los criterios del síndrome de DRESS, debido a que presentó un exantema luego de tres semanas de la administración del medicamento, requirió hospitalización, presentó

leucocitosis, eosinofilia y compromiso hepático.

Luego de siete días de corticoides, el paciente no presentó una mejoría significativa y aparecieron nuevas lesiones en las extremidades (el manejo con antihistamínicos se mantuvo durante los 16 días de hospitalización). Fue evaluado por Dermatología, quienes consideraron que no había tenido una respuesta adecuada al manejo con corticoides, por lo que se le administró inmunoglobulina G intravenosa en una dosis única de 1 g/kg (bien tolerada). Luego de tres días, el paciente presentó una mejoría clínica (disminución del *rash* generalizado) y paraclínica del cuadro; se dio el egreso con levetiracetam, antihistamínico y una cita de control por el Servicio de Neuropediatría y Dermatología. Cabe resaltar que, durante la hospitalización, no se presentó ningún episodio convulsivo.

DISCUSIÓN

Las reacciones cutáneas adversas a medicamentos son poco frecuentes en niños, en comparación con adultos, pero suelen ser potencialmente fatales.^{8,9} Los medicamentos con que más se ha visto relacionado el síndrome DRESS son los siguientes: carbamazepina, lamotrigina, fenobarbital, fenitoína, ácido valproico, alopurinol, sulfasalazina, entre otros.^{10,11} Puede aparecer hasta 2-6 semanas después de la exposición al fármaco.³ Como se evidenció en el caso clínico, la sintomatología se inició luego de 21 días de haber instaurado el tratamiento con carbamazepina.

Varios alelos de antígenos leucocitarios humanos (*human leukocyte antigen*; HLA, por sus siglas en inglés) se han visto asociados con la manifestación de este síndrome por carbamazepina, entre los cuales se encuentran 8.1 AH (HLA A*0101, Cw*0701, B*0801, DRB1*0301, DQA1*0501, DQB1*0201) en caucásicos; A*3101 en el norte de Europa, en japoneses y coreanos; A*11 y B*51 en japoneses.¹²

Casi siempre se presenta con una sintomatología de *rash* maculopapular en la cara y el tronco superior, que se generaliza, asociada a fiebre y fatiga. En nuestro paciente, el cuadro clínico consistió en la aparición progresiva de *rash* maculopapular en superficies extensoras, la cara y las palmas, las cuales fueron pruriginosas.^{8,13}

Se debe hacer el diagnóstico diferencial con otras reacciones cutáneas a fármacos, como pustulosis exantemática generalizada, necrólisis epidérmica tóxica, Stevens-Johnson,

enfermedades del tejido conectivo, linfoma, infecciones virales y bacterianas.^{2,8} Nuestro paciente no había viajado en los últimos meses a zonas endémicas de enfermedades tropicales; se descartó la infección por la clínica y los exámenes paraclínicos ordenados.

Para el tratamiento de esta enfermedad, se debe retirar el medicamento que ocasionó la reacción de hipersensibilidad, iniciar la terapia con líquidos, corregir las alteraciones electrolíticas si las hay, manejo de sobreinfecciones, uso de corticoides o inmunoglobulina G intravenosa (1 g/kg). Se ha recomendado el manejo con corticoides sistémicos en pacientes con signos de gravedad, como neumonía, compromiso renal, aumento de las transaminasas (cinco veces por encima de lo normal), compromiso cardíaco o hemofagocitosis. Se recomienda la prednisolona oral (1 mg/kg/día) o la metilprednisolona intravenosa (en pulsos de 30 mg/kg por tres días).^{14,15} Nuestro paciente presentó compromiso hepático y renal, por lo que le fue administrada la prednisolona, a la cual no tuvo una adecuada respuesta clínica y se decidió instaurar el manejo con inmunoglobulina G en una dosis única, con la cual tuvo una mejoría significativa de los síntomas.

Es importante tener en cuenta este síndrome como causa de reacción cutánea adversa a los medicamentos, aunque sea de menor frecuencia en la población pediátrica, ya que presenta un 10% de mortalidad, lo que implica que debe ser diagnosticado y tratado de una manera adecuada y precoz tanto por el médico general como por el pediatra.^{2,8} ■

REFERENCIAS

1. Noguera-Morel L, Hernández-Martín Á, Torrelo A. Cutaneous Drug Reactions in the Pediatric Population. *Pediatr Clin North Am*. 2014;61(2):403-26.
2. Belver MT, Michavila A, Bobolea I, et al. 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;44(1):83-95.
3. Muciño-Bermejo J, Díaz de León-Ponce M, Briones-Vega CG, et al. Síndrome de DRESS. Reporte de un caso clínico. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2013;51(3):330-5.
4. Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: Part I. Clinical perspectives. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68(5):693.e1-14;quiz 706-8.
5. Ang CC, Wang YS, Yoosuff EL, et al. Retrospective analysis of drug-induced hypersensitivity syndrome: a study of 27 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63(2):219-27.
6. Guleria VS, Dhillon M, Gill S, et al. Ceftriaxone induced drug rash with eosinophilia and systemic symptoms. *J Res Pharm Pract*. 2014;3(2):72-4.
7. Gentile I, Talamo M, Borgia G. Is the drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) due to human herpesvirus 6 infection or to allergy-mediated viral reactivation? Report of a case and literature review. *BMC Infect Dis*. 2010;10:49.
8. Silva-Feistner M, Ortiz E, Rojas-Lechuga MJ, et al. DRESS syndrome in paediatrics: Clinical case. *Rev Chil Pediatr*. 2017;88(1):158-63.
9. Autret-Leca E, Norbert K, Bensouda-Grimaldi L, et al. Le DRESS syndrome, une réaction d'hypersensibilité aux médicaments, qui reste mal connue des pédiatres. *Arch Pediatr*. 2007;14(12):1439-41.
10. Descamps V, Ranger-Rogez S. DRESS syndrome. *Joint Bone Spine*. 2014;81(1):15-21.
11. Quintero-Martínez DC, Flores-Arizmendi RA, Torres-Rodríguez L. Síndrome de DRESS asociado con carbamazepina. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2015;72(2):118-23.
12. Pavlos R, Mallal S, Phillips E. HLA and pharmacogenetics of drug hypersensitivity. *Pharmacogenomics* 2012;13(11):1285-306.
13. 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(3):609-11.
14. Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: Part II. Management and therapeutics. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68(5):709.e1-9;quiz 718-20.
15. El Omairi N, Abourazzak S, Chaouki S, et al. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptom (DRESS) induced by carbamazepine: A case report and literature review. *Pan Afr Med J*. 2014;18:9.