

Síndrome de DRESS en una paciente con fibrosis quística: reporte de un caso pediátrico

DRESS syndrome in a patient with cystic fibrosis: a pediatric case report

Dra. Verónica Kohn^a, Dra. Daniela Carrizo^a, Dra. Gisela Arato^a y Dra. Fanny Arroyo^a

RESUMEN

El síndrome de sensibilidad a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos o síndrome de DRESS según sus siglas en inglés (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*) se encuentra entre las reacciones medicamentosas cutáneas graves. Este consiste en una tríada clínica que incluye fiebre, exantema y compromiso sistémico, acompañado de eosinofilia y/o linfocitos atípicos.

Se presenta el caso de una paciente de sexo femenino con fibrosis quística, de 18 meses de edad, quien desarrolló esta patología durante un tratamiento con trimetoprima-sulfametoxazol para erradicar *Staphylococcus aureus* metilino resistente en esputo. Los pacientes con fibrosis quística reciben múltiples esquemas antibióticos según bacteriología en secreciones respiratorias para evitar el deterioro de la función pulmonar y colonización por gérmenes resistentes. Es menester conocer y sospechar este síndrome, debido al riesgo incrementado de hipersensibilidad a drogas en fibrosis quística, pronóstico ominoso y su elevada morbimortalidad.

Palabras clave: *síndrome de hipersensibilidad a medicamentos, fibrosis quística, efectos colaterales y reacciones adversas relacionados con medicamentos, combinación trimetoprim y sulfametoxazol, pediatría.*

ABSTRACT

Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms or DRESS syndrome is among severe cutaneous drug reactions. This constitutes a clinical triad that includes fever, skin rash and systemic compromise, accompanied by eosinophilia and/or atypical lymphocytes.

We present the case of an 18-month-old female patient with cystic fibrosis, who develops this pathology during a trimethoprim-sulfamethoxazole cycle as an eradicating treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in bronchial secretions. Cystic fibrosis patients receive multiple antibiotic regimens according to bacteriology in sputum, to avoid impairment in their lung function and colonization by resistant germs. Due to the increased risk of drug hypersensitivity in cystic fibrosis, an ominous prognosis and high morbidity and mortality, knowledge and a high index of suspicion of this syndrome are necessary.

a. Servicio de Neumonología Infantil, Hospital de Niños de la Santísima Trinidad de Córdoba, Centro de Fibrosis Quística.

Correspondencia:

Dra. Daniela Carrizo: mdanielacarrizo86@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 1-6-2020

Aceptado: 26-10-2020

Key words: *drug hypersensitivity syndrome, cystic fibrosis, drug-related side effects and adverse reactions, trimethoprim, sulfamethoxazole drug combination, pediatrics.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.e234>

Cómo citar: Kohn V, Carrizo D, Arato G, Arroyo F. Síndrome de DRESS en una paciente con fibrosis quística: reporte de un caso pediátrico. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(3):e234-e238.

INTRODUCCIÓN

Las reacciones adversas medicamentosas pueden afectar a más del 70 % de la población. En pediatría, la prevalencia representa menos del 0,6 %, aunque, en los pacientes con fibrosis quística (FQ), el riesgo está incrementado.¹

El síndrome de sensibilidad a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*; DRESS, por sus siglas en inglés) es una rara entidad de hipersensibilidad inducida por drogas (HID), cuya gravedad puede comprometer la vida.² Se caracteriza por fiebre, erupción cutánea y linfadenopatías, asociadas a elevación de enzimas hepáticas, leucocitosis y eosinofilia, que puede afectar otros órganos.³ Su incidencia es de entre 1 : 1000 y 1 : 10 000 exposiciones a drogas.⁴ La mayoría de los casos están relacionados con drogas antiepilépticas,^{5,6} alopurinol y antibióticos.

El diagnóstico temprano y el adecuado manejo es crucial. Se reporta una mortalidad del 2 % al 10 %, debida, fundamentalmente, a necrosis hepática.³ Se describe la ocurrencia de síndrome de DRESS en una paciente con FQ.

REPORTE DE CASO

Paciente femenino de 18 meses de edad con diagnóstico de FQ a los 2 meses de vida, que consultó por exantema maculopapular en el rostro, el tronco y los miembros, acompañado de fiebre intermitente de ocho días de evolución. Recibió tratamiento sintomático con antipiréticos y antialérgicos. Inició dicho cuadro clínico tras recibir nueve días de trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMX) a razón de 10 mg/kg/día como tratamiento de erradicación de

Staphylococcus aureus metilicilino resistente (SAMR) en secreciones bronquiales.

Al momento del examen físico, estaba febril, con buen estado general. Se observó exantema faucial y, en la piel, lesiones eritematosas maculopapulares, confluentes y pruriginosas distribuidas en el rostro, el tronco y los miembros, que respetaban las palmas y las plantas (Figura 1).

FIGURA 1. Exantema maculopapular eritematoso difuso en el rostro, el tronco y los miembros que respeta las palmas y las plantas



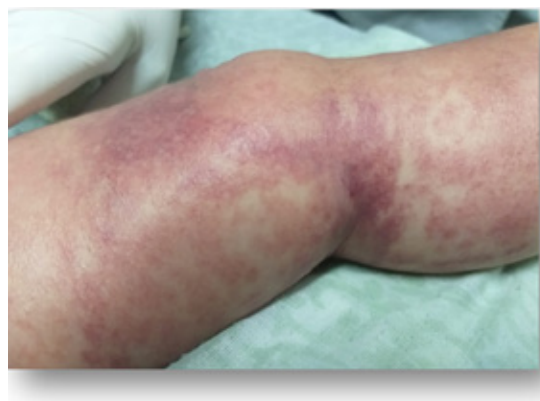
Se palpaban adenopatías cervicales y occipitales. La analítica sanguínea descartó riesgo de infección bacteriana grave. La serología viral (sarampión, rubeola, citomegalovirus, Epstein-Barr, parvovirus, virus del herpes humano 6 VHH 6) y antígenos virales en secreciones fueron negativos. Se hospitalizó para estudios diagnósticos.

Cuarenta y ocho horas luego del ingreso, presentó mala perfusión periférica, taquicardia, taquipnea, hipoxemia, oligoanuria y somnolencia. Empeoró el exantema en el rostro, el cuello, el tronco y los miembros, y se agregaron lesiones purpúricas en los muslos, las regiones extensoras de las rodillas y el hueco poplíteo, asociado a edema generalizado (Figura 2).

Se trató con expansión de volumen y oxígeno. Se trasladó a Cuidados Intensivos. La analítica sanguínea mostró elevación de alanina aminotransferasa (ALT): 52 UI/l; aspartato aminotransferasa (AST): 145 UI/l; fosfatasa alcalina (FAL): 789 UI/l; gamma-glutamil transpeptidasa (GGT): 45 UI/l; glóbulos blancos (GB): 30300/mm³; hemoglobina: 12,2 mg/dl. No se visualizaron opacidades ni adenopatías en la radiografía de tórax. Se policultivó y, ante la sospecha de farmacodermia, se suspendió TMP-SMX e inició metilprednisolona endovenosa a razón de 2 mg/kg/día. Se tomó una conducta expectante respecto a la cobertura antibiótica.

Al tercer día de recibir corticoide, se encontraba estable hemodinámicamente, sin requerimiento de oxígeno, pero persistía febril. Se observó una mejoría del exantema, leve disminución del edema y descamación en el

FIGURA 2. Lesiones purpúricas localizadas en el muslo, la región extensora de la rodilla y el hueco poplíteo izquierdo asociado a edema



rostro (Figura 3). Una ecografía abdominal mostró hepatomegalia leve. Los cultivos de sangre y orina fueron negativos. Se aisló en secreciones bronquiales SAMR y primer aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa*, por lo que inició piperacilina-tazobactam con vigilancia clínica y analítica.

Al cabo de cinco días, se suspendió el corticoide endovenoso y continuó con cetirizina a razón de 2,5 mg/kg por vía oral. Veinticuatro horas luego de la suspensión del corticoide, la

FIGURA 3. Descamación en el rostro, predominante en la región peribucal



paciente estaba estable, con mejoría progresiva del exantema. Se recibió analítica sanguínea con hemoglobina: 7,3 mg/dl; plaquetas: 11 000/mm³; glóbulos blancos (GB): 45 000/mm³ con eosinofilia del 10 %, enzimas hepáticas y bilirrubina elevadas (ALT: 49 UI/l; AST: 305 UI/l; FAL: 1367 UI/l; GGT: 802 UI/l; bilirrubina total: 1,07 mg/dl; bilirrubina directa: 0,89 mg/dl) y coagulopatía con tiempo de protrombina (APP: actividad protrombínica del plasma) del 68 % y tiempo de tromboplastina parcial activada (*kaolin activated partial thromboplastin time*; KPTT, por sus siglas en inglés) de 58 segundos.

Frente a esta alteración de coagulación, se infundió plasma fresco congelado y crioprecipitados, con su resolución. Un examen de médula ósea descartó enfermedades hematológicas. Según el Registro Europeo de Reacciones Adversas Cutáneas Graves (*European Register of Severe Cutaneous Adverse Reactions*, RegiSCAR), se consideró que la paciente cumplía con criterios diagnósticos de síndrome de DRESS con puntaje de 8 (Tabla 1).

El exantema mejoró paulatinamente, con involución total del edema. Tras siete días de tratamiento antibiótico endovenoso y, ante la nueva elevación de enzimas hepáticas (ALT: 1116 UI/l; AST: 1062 UI/l; FAL: 1779 UI/l; GGT: 1076 UI/l), se discontinuó y comenzó con tobramicina y fosfomicina nebulizados con el objetivo de erradicar *P. aeruginosa* y SAMR en secreciones bronquiales. Se otorgó el alta médica después de diecinueve días de internación.

Actualmente, la paciente se encuentra asintomática, en seguimiento con el equipo multidisciplinario de FQ y Alergia. No

TABLA 1. Puntaje de RegiSCAR utilizado para el diagnóstico de síndrome de sensibilidad a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)

Manifestación clínica/laboratorio	Paciente	Puntuación
Fiebre $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$	SÍ	0
Adenopatías	SÍ	1
Eosinofilia $\geq 700 \geq 10\%$	SÍ	2
Linfocitos atípicos	NO	0
Rash en el 50 % de la superficie corporal	SÍ	1
Rash cutáneo sugestivo de DRESS	SÍ	1
Biopsia cutánea sugestiva de DRESS	No aplica	0
Compromiso hepático	SÍ	1
Resolución ≥ 15 días	SÍ	1
Evaluación de otras causas potenciales (*)	Negativas	1
Puntaje total		8

(*) Incluye anticuerpos antinucleares, hemocultivo, serología para virus de la hepatitis (VH) A/VHB/VHC, *Chlamydia* / *Mycoplasma pneumoniae*, otras serologías/proteína C reactiva (PCR) ≥ 3 realizados y negativos.

Puntaje final < 2: excluye; puntaje final 2-3: caso posible; puntaje final 4-5: caso probable; y puntaje final > 5: caso definitivo.

es candidata a la desensibilización por haber presentado una reacción grave. Tiene contraindicación absoluta de uso de TMP/SMX.

DISCUSIÓN

Las reacciones de HID se clasifican en inmediatas y no inmediatas. Las primeras incluyen urticaria, angioedema y anafilaxia, y ocurren dentro de las primeras seis horas después de administrada la medicación. Las segundas aparecen varios días después de haberse iniciado el tratamiento, por un mecanismo dependiente de células T. El síndrome de DRESS corresponde a este tipo de reacción.⁷

Las reacciones de HID son impredecibles, aunque existen grupos de pacientes con mayor predisposición, entre ellos, los que padecen FQ.⁶ Sin embargo, son pocos los casos reportados de pacientes con FQ y síndrome de DRESS.^{3,4,8}

Las drogas implicadas incluyen antiepilépticos, alopurinol, antibióticos (TMP-SMX, vancomicina, minociclina), así como antiinflamatorios no esteroideos e inhibidores de la bomba de protones.³ Varios de estos fármacos se usan con frecuencia en FQ.

El síndrome de DRESS se caracteriza clínicamente por fiebre > 38,5 °C, edema facial, exantema generalizado y linfadenopatías. En la analítica sanguínea, se encuentra eosinofilia mayor del 10 % o igual, leucocitosis, plaquetopenia, elevación de las enzimas hepáticas y, menos frecuentemente, alteración de la función renal.

El hígado es el órgano afectado con más frecuencia (el 75 % de los casos), cuya gravedad varía entre la elevación asintomática de transaminasas y una falla hepática aguda. El riñón (nefritis intersticial) y el pulmón (neumonitis intersticial) también pueden verse comprometidos.^{7,9}

Dada su presentación clínica variable,¹⁰ en el diagnóstico diferencial, deben considerarse otras entidades, como infecciones virales agudas, sepsis, hepatitis, enfermedades autoinmunes y alteraciones hematológicas. El mecanismo que subyace a esta patología no está claro. Podrían estar involucradas anomalías en las enzimas que metabolizan las diferentes drogas, reactivación de virus, tales como VHH, Epstein-Barr o citomegalovirus, así como factores genéticos.⁷

Bocquet et al., propusieron los criterios originales para establecer el diagnóstico de síndrome de DRESS, los cuales fueron ampliados por el RegiSCAR. Estos últimos se basaban

en hallazgos clínicos, evolución y datos de laboratorio.⁷⁻¹¹ Dicha puntuación lo clasificaba en síndrome de DRESS definido, probable o posible. Otros criterios han sido propuestos por el Comité de Investigación Japonés sobre Reacciones Adversas Cutáneas Graves (J-SCAR), que destacaba el papel del VHH 6 en este síndrome.¹¹

Nuestra paciente desarrolló signos propios del síndrome de DRESS (fiebre, erupción cutánea extendida en más del 50 % de la superficie corporal, linfadenopatías) luego de 9 días de tratamiento con TMP-SMX. Durante su evolución, presentó anomalías citoquímicas (linfocitosis, plaquetopenia, eosinofilia > 10 %, enzimas hepáticas elevadas y alteración de los factores de coagulación). Se excluyeron otros diagnósticos (infecciones bacterianas, virosis especialmente, VHH 6, enfermedades hematológicas). Se obtuvo una puntuación de 8 del RegisCAR (diagnóstico definitivo).

El tratamiento consiste en discontinuar la droga sospechosa, aunque, a veces, esto no es suficiente para resolver la clínica y las alteraciones de laboratorio. El enfoque farmacológico no está bien definido. Sin embargo, el uso de corticoides endovenosos, seguidos o no de corticoides por vía oral, ha demostrado ser efectivo. Tampoco hay consenso respecto a la dosis de corticoides y la vía de administración.^{7,11} Otros tratamientos que se han usado son inmunoglobulinas endovenosas, plasmaféresis y otras drogas inmunosupresoras.^{7,12} En la paciente, frente a la sospecha de alergia a TMP-SMX, se discontinuó dicho antibiótico y se trató con corticoide endovenoso por cinco días. La paciente mejoró rápidamente y normalizó las alteraciones de laboratorio. La respuesta al tratamiento ayudó a apoyar el diagnóstico.

En la mayoría de los casos, existe una recuperación completa al cabo de varias semanas de haber suspendido la droga responsable. Sin embargo, los individuos afectados parecen tener, a futuro, un riesgo aumentado de reacciones de HID, o bien de desarrollar enfermedades autoinmunes: enfermedad de Graves, anemias hemolíticas autoinmunes, enfermedad de Hashimoto y diabetes *mellitus* tipo 1.^{13,14} Cabe notar que nuestra paciente tiene una hermana que padece diabetes tipo 1, por lo cual se debe controlar de cerca este aspecto.

Este caso resalta la importancia de reconocer las reacciones de HID en los pacientes con FQ. Lamentablemente, pueden afectar de manera adversa el manejo de estos pacientes al restringir las opciones terapéuticas en futuras

exacerbaciones respiratorias.¹⁴ Es necesario un alto índice de sospecha para el diagnóstico de síndrome de DRESS, dada su presentación clínica variable, ya que los primeros signos y síntomas pueden confundirse con los de una infección. ■

Agradecimientos

Dra. Valeria Baud, Dr. Julio Orellana, Dr. Carlos Dávila.

A la familia del paciente por permitirnos presentar este caso.

REFERENCIAS

1. Comité Nacional de Alergia. Reacciones alérgicas a betalactámicos en pediatría: recomendaciones para su diagnóstico y tratamiento. *Arch Argent Pediatr*. 2019; 117(Supl 1):S24-36.
2. Joint Task Force on Practice Parameters; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Drug allergy: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010; 105(4):259-73.
3. Castellazzi M, Esposito S, Claut L, Daccò V, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome in two young children: the importance of an early diagnosis. *Ital J Pediatr*. 2018; 44(1):93.
4. Gohy S, Froidure A, Lebecque P. DRESS syndrome in a patient with cystic fibrosis: a case report. *Pediatr Pulmonol*. 2017; 52(4):E18-21.
5. Pereira-Ospina R, Bejarano-Quintero AM, Suescún-Vargas JM, Pinzón-Salamanca J. Síndrome de sensibilidad a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos debido a la carbamazepina. Caso pediátrico. *Arch Argent Pediatr*. 2018; 116(3):e433-6.
6. Cacoub P, Musette P, Descamps V, Meyer O, et al. The DRESS syndrome: a literature review. *Am J Med*. 2011; 124(7):588-97.
7. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, et al. International consensus on drug allergy. *Allergy*. 2014; 69(4):420-37.
8. Blanco M, Erenchun L, Granillo Fernández M, Rositto A, et al. A propósito de un caso de Síndrome de DRESS en Fibrosis Quística. Póster presentado en 7º Congreso Argentino de Neumología Pediátrica. Sociedad Argentina de Pediatría; del 18 al 20 de noviembre de 2015; Mar del Plata, Argentina.
9. Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome Part I. Clinical perspectives. *J Am Acad Dermatol*. 2013; 68(5):693.e1-14.
10. Sultan SJ, Sameem F, Ashraf M. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: manifestations, treatment, and outcome in 17 patients. *Int J Dermatol*. 2015; 54(5):537-42.
11. Kardaun SH, Sidoroff A, Valeyrie-Allanore L, Halevy S, 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.
12. Marcus N, Smuel K, Almog M, Prais D, et al. Successful intravenous immunoglobulin treatment in pediatric severe DRESS Syndrome. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018; 6(4):1238-42.
13. Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: Part II. Management and therapeutics. *J Am Acad Dermatol*. 2013; 68(5):709.e1-9.
14. Wright MFA, Bush A, Carr SB. Hypersensitivity reactions to intravenous antibiotics in Cystic Fibrosis. *Paediatr Respir Rev*. 2018; 27:9-12.