

Síndrome de hipersensibilidad a anticonvulsivantes.

Descripción de tres casos clínicos

Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. Description of three cases

Damian Pietrafesa¹, Alejandra Vomero², Gustavo Giachetto³

Resumen

Las toxicodermias son dermatosis inducidas por medicamentos. Representan las principales reacciones adversas a medicamentos. El síndrome de hipersensibilidad severa a anticonvulsivantes o síndrome de DRESS ("Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms") es una toxicodermia de baja incidencia, idiosincrática y potencialmente fatal. Los anticonvulsivantes son la causa más frecuente. En esta comunicación se describen las manifestaciones clínicas, paraclínicas y dificultades diagnósticas de tres casos clínicos. Su diagnóstico oportuno requiere alto grado de sospecha, conocer sus manifestaciones y los posibles diagnósticos diferenciales. La mortalidad está fundamentalmente vinculada a la presencia de falla hepatocítica aguda. La suspensión del medicamento implicado es el tratamiento fundamental. Se destaca la importancia de evaluar la relación beneficio-riesgo a la hora de prescribir un medicamento e incorporar la farmacovigilancia a la práctica clínica.

Summary

Toxicodermas are drug-induced dermatoses. They represent the most frequent adverse reactions to drug products. The Anticonvulsant severe hypersensitivity syndrome, or DRESS syndrome ("Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms") is a rare, idiosyncratic, and potentially fatal toxicoderma. Anticonvulsants are its most frequent cause. In this communication, the clinical and paraclinical manifestations, as well as the diagnostic difficulties of three clinical cases are described. Its timely diagnosis requires a high degree of suspicion, the knowledge of its manifestations, and the possible differential diagnoses. Mortality is directly related with the presence of acute hepatocytic failure. Discontinuation of the drug product involved is fundamental. The importance of evaluating the benefit-risk ratio when prescribing a drug product, and of incorporating pharmacovigilance into clinical practice is highlighted.

Palabras clave: SÍNDROME DE HIPERSENSIBILIDAD A MEDICAMENTOS ANTICONVULSIVANTES

Key words: DRUG HYPERSENSITIVITY SYNDROME ANTICONVULSANTS

1. Pediatra, Ex Residente Pediatría. Facultad de Medicina. UDELAR.

2. Prof. Adj Clínica Pediátrica. Facultad de Medicina. UDELAR.

3. Prof. Clínica Pediátrica. Facultad de Medicina UDELAR.

Dpto de Pediatría. Facultad de Medicina. UDELAR.

Trabajo inédito.

Declaramos no tener conflictos de intereses.

Fecha recibido: 18 de junio 2015.

Fecha aprobado: 3 de diciembre 2015.

Introducción

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) han sido reconocidas como un problema de salud pública. Existen pocos datos con respecto a su frecuencia en niños⁽¹⁾.

En Uruguay se disponen de algunas comunicaciones que describen la frecuencia de RAM en niños hospitalizados en unidades de cuidados moderados e intensivos⁽²⁻⁴⁾.

Speranza y colaboradores reportaron RAM en 13,6% de los niños hospitalizados en el Hospital Pediátrico (HP) del Centro Hospitalario Pereira Rossell (CHPR) en el año 2007. Los antiinfecciosos y antiepilépticos fueron los fármacos más frecuentemente implicados⁽⁴⁾.

A nivel mundial las toxicodermias representan el 30% de las RAM⁽¹⁾. Constituyen dermatosis que afectan la piel, mucosas y/o anexos inducidas por un medicamento independiente de su vía de administración. Las manifestaciones incluyen formas leves y autolimitadas como urticaria otras graves, potencialmente letales como el síndrome de Stevens-Johnson⁽¹⁾.

En 1996 Bocquet utilizó el acrónimo DRESS para definir una reacción de hipersensibilidad idiosincrática y potencialmente fatal caracterizada por la tríada fiebre, erupción y compromiso visceral⁽⁵⁾.

Los anticomiciales aromáticos son los fármacos que con mayor frecuencia se asocian a esta entidad clínica.

El diagnóstico requiere un alto índice de sospecha. El principal desafío es diferenciarlo de entidades con presentación clínica similar: infecciones virales (VIH, influenza, citomegalovirus, hepatitis), otras farmacodermias, conectivopatías y vasculitis. La multiplicidad de diagnósticos diferenciales dificulta en muchos casos un diagnóstico y tratamiento oportuno.

En esta comunicación se describen las manifestaciones clínicas, paraclínicas y dificultades diagnósticas en tres niños que presentaron síndrome de hipersensibilidad por anticonvulsivantes.

Caso clínico 1

Niña, 3 años. Síndrome de West diagnosticado a los 4 meses de vida. Epilepsia secundaria refractaria en tratamiento con ácido valproico y lorazepam. Un mes previo al ingreso se agrega carbamacepina y a los 20 días de su inicio instala decaimiento, odinofagia, fiebre y exantema. Después de múltiples consultas, el cuadro es interpretado como exantema viral.

Al 10° día de enfermedad persiste febril, agregando edemas de párpados, manos y miembros inferiores, concomitantemente disminución de la diuresis por lo que vuelve a consultar. Al examen: irritable, temperatura

axilar 38°C; CV: RR 120 cpm. PA 80/40 mmHg. Se constata erupción máculopapular eritematosa generalizada sin elementos hemorragíparos. Edemas de párpados, manos y miembros inferiores. Hepatomegalia.

Analítica: Hemograma: Leucocitos 19.300/mm³. Hepatograma: ASAT 62 UI/L, ALAT 44 UI/L, GGT 589 UI/L, LDH 1220. Proteínas totales 5,8 g/dL, albúmina 2,7 g/dL. Azoemia 0,20 mg/dl; creatinina 0,18 mg/dL. Orina: proteínas 2,76 mg/dL, cilindros hialinos.

Al 11° día de enfermedad y primer día de internación se suspende la carbamacepina teniendo en cuenta la posibilidad diagnóstica de que el cuadro pudiera corresponder a una RAM. Persiste febril. Instala deterioro de la función renal con oligoanuria, cifras de azoemia 1,46 mg/dl y creatinemia 2,4 mg/dL e ingresa a Unidad de Cuidado Intensivo (UCI). Se reiteran exámenes. Hemograma: leucocitos 22.700/mm³, linfocitos 64%, eosinófilos 6%. Abundantes linfocitos activados. Hepatograma: ASAT 48 UI/L, ALAT 25 UI/L, GGT 447 UI/L, LDH 1.770 UI/L. Proteínas totales 2,90 g/dL, albúmina, 2,7 g/dL. Tasa de protrombina 55%. Amoniemia 191mcg/dL. Glicemia: 0,62 g/dL. Hemocultivo, urocultivo y cultivo de LCR negativos. Estudio virológico de LCR negativo para herpes simple tipo 1 y 2, varicela zoster y enterovirus. Al 17° día se suspende ácido valproico. Tratamiento con ceftriaxona, lorazepam y diuréticos.

Al 18 día instala estatus epiléptico. Recibe dosis carga de fenobarbital. Posterior deterioro hemodinámico. Se administran volumen e inotrópicos en dosis crecientes y se conecta a asistencia ventilatoria mecánica. Desarrolla exantema purpúrico-petequial diseminado y hemorragia pulmonar. Fallece 4 horas más tarde. La necropsia informa: hepatoesplenomegalia, infiltración hepática con polimorfonucleares, mononucleares. Miocarditis y vasculitis de piel y sistema nervioso central.

Caso clínico 2

Varón, 9 meses. Buen crecimiento y desarrollo. Correctamente inmunizado. Antecedentes personales de convulsiones febriles simples reiteradas en tres oportunidades en el contexto de infecciones respiratorias altas, se decide inicio de tratamiento anticomicial con fenobarbital. Al cuarto día de tratamiento instala fiebre de hasta 38,5°C axilar. Al octavo día agrega exantema máculopapuloso, eritematoso en tronco y sector proximal de miembros. Adenomegalias cervicales. Hepatomegalia. Ingresa y presenta nueva crisis tónica clónica generalizada de breve duración. Se suspende fenobarbital, se inicia clobazam v/o y recibe tratamiento antibiótico con ceftriaxona i/v.

Analítica: Hemograma: hemoglobina 9,2 g/dL, plaquetas 272.000/mm³, leucocitos 7.700/mm³, linfocitos



Figura 1. Síndrome de DRESS. Exantema máculopapular eritematoso. Caso clínico tres.

64%, neutrófilos 22%, eosinófilos 12%. Hepatograma: ASAT 478 UI/L ALAT 245 UI/L, GGT 269 UI/L, LDH 1.012 UI/L. Proteínas totales 4,50 g/dL, Albúmina, 2,21 g/dL. Tasa de protrombina 85%. Hemocultivo, urocultivo y cultivo de LCR estériles. Estudio virológico de LCR negativo para herpes simple 1 y 2, varicela y enterovirus. Antígenos virales en secreciones respiratorias negativos. Serología para Epstein-Barr, hepatitis (A, B, C) y VIH no reactivos. EEG sin actividad epileptógena. En apirexia desde el 15° día, regresión de las manifestaciones clínicas. Alta con clobazam a los 21 días.

Caso clínico 3

Niña, 3 años. Buen crecimiento y desarrollo acorde a su edad. Presenta primera crisis epiléptica en apirexia, se inicia fenobarbital. Al 14° día de tratamiento fiebre de 39°C axilar y exantema máculopapular eritematoso generalizado que se interpreta como escarlatina y se indica amoxicilina. Persiste febril por 72 horas agregando lesiones púrpuricas en manos y pies (figuras 1 y 2). Labios agrietados. Adenomegalias cervicales y axilares. Hepatomegalia. Ingres a sala de internación pediátrica con diagnóstico presuntivo de púrpura febril de probable etiología viral o farmacodermia, se suspende fenobarbital.

Analítica: Leucocitos 3.800/mm³, neutrófilos 27%, eosinófilos 5,8%; hemoglobina 10,2 g/dL; plaquetas 58.000/mm³. PCR: 37 mg/L. Hepatograma: ASAT 213 UI/L, ALAT 71 UI/L, GGT 191 UI/L, F. alcalina 531 UI/L LDH 2729 UI/L. Proteínas totales 5,8 g/dL, Albúmina 3,1 g/dL. Hemocultivo estéril. Serología para Epstein-Barr, hepatitis (A, B, C) y VIH no reactivos.

Al 21 día en apirexia con normalización del hemograma y enzimograma hepático se otorga alta sin tratamiento anticomunal y seguimiento en policlínica de neuropaediatria.



Figura 2. Síndrome de DRESS. Lesiones purpúricas en manos y pies. Caso clínico tres

Discusión

El síndrome de DRESS es una RAM cutánea con compromiso sistémico poco frecuente, potencialmente fatal. Si bien se ha asociado a múltiples fármacos, los anticonvulsivantes aromáticos como la carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, primidona y lamotrigina son las causas más frecuentes. También se ha vinculado con anticonvulsivantes no aromáticos como valproato de sodio⁽⁶⁾. Los casos comunicados se asociaron con carbamazepina y fenobarbital.

Otros fármacos involucrados son antibióticos como sulfonamidas, betabloqueantes, alopurinol y antiinflamatorios no esteroideos.

La patogenia del síndrome de DRESS como la de otras reacciones idiosincráticas no está totalmente dilucidada. Se postula la acción combinada de diferentes factores como metabolitos tóxicos, infecciones virales y alteraciones inmunológicas⁽⁷⁻¹¹⁾. La hipótesis de metabolitos tóxicos plantea que individuos genéticamente predispuestos (acetiladores lentos) tendrían menor capacidad de detoxificación de metabolitos. La acumulación de éstos provocaría muerte celular y apoptosis, o actuarían como haptenos y desencadenarían una respuesta inmunológica. También se ha asociado a la reactivación de infecciones por virus de la familia herpes, especialmente del tipo 6^(7,11-14).

Se han descrito respuestas de hipersensibilidad retardada, la activación linfocitaria en estos casos se hace evidente por un incremento de células T circulantes y de citoquinas como IL5 previo al incremento de los eosinófilos lo que sugiere la presencia de linfocitos activados. Además se propone el depósito de inmunocomplejos^(7,11,14,15).

La latencia entre el inicio del fármaco y la reacción varía entre 2 y 8 semanas. En pacientes previamente sensibilizados pueden ser horas. En el caso 1 se manifestó 10 días luego de la exposición al fármaco en el caso 3 tras 14 días y llamativamente en el caso 2 solo 4 días posteriores al inicio de fenobarbital^(7,10,11,14).

La fiebre elevada y persistente suele ser el primer síntoma. El exantema máculopapular es la manifestación principal. Habitualmente se presenta en cara, extremidades superiores y región superior del tronco progresa en forma caudal pudiendo configurar una eritrodermia^(7,10,11). Estas manifestaciones ocurrieron en los tres niños. En ocasiones incluye lesiones purpúricas sobre todo en miembros inferiores. Se describen vesículas, ampollas, pústulas, lesiones en diana y descamación. La afectación mucosa es infrecuente manifestándose como conjuntivitis, erosiones bucales, queilitis y erosiones en mucosa genital^(7,14).

La forma de presentación clínica con fiebre y exantema lleva en muchos casos al diagnóstico de cuadro de etiología infecciosa. En los dos primeros casos descritos el exantema viral fue la primera presunción diagnóstica y en el tercer caso de escarlatina.

El edema facial y periorbitario es característico. En ocasiones se generaliza. Su intensidad se ha relacionado con la gravedad^(7,8,11,14,16).

Dos niños presentaban adenomegalias; descritas hasta en el 70% de los casos. Su localización más frecuente es a nivel cervical si bien pueden ser generalizadas. La histología muestra habitualmente hiperplasia linfocítica benigna reactiva. Se han descrito también cambios microscópicos similares a los del linfoma que se resuelven tras la supresión del fármaco desencadenante (pseudolinfoma)⁽¹¹⁾.

El compromiso hepático ocurre en un 50%-60%, casi siempre se trata de una elevación transitoria de las transaminasas que alcanzan cifras de hasta 10 a 20 veces las normales y rara vez ocurre fallo hepático agudo. Este último es el principal factor predictor de mortalidad pudiendo llegar hasta 40%^(7,11,14-17). Los tres niños presentaron hepatitis y el que falleció compromiso de la función.

La afectación hematológica aparece en 50% de los casos. No obstante la eosinofilia suele presentarse hasta en 70%-80% de los pacientes con cifras entre 2.000-5.000/mm³ asociada o no a linfocitosis. Otras alteraciones incluyen linfocitosis atípica, esplenomegalia, trom-

Tabla 1. Criterios diagnósticos de síndrome de DRESS (Bocquet 1996).

1) Erupción cutánea
2) Alteraciones hematológicas
– Eosinofilia >1.500 elementos /mm ³ y/o
– Linfocitos atípicos
3) Compromiso multivisceral
– Adenomegalias mayores a 2 cm o
– Hepatitis (transaminasas dos veces valores normales) o
– Nefritis intersticial o
– Neumonitis intersticial o
– Carditis
4) Fiebre
Modificado de Bouquet H, Bagot M, Roujeau JC. Drug induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms: DRESS). <i>Semin Cutan Med Surg</i> 1996; 1: 250-7.

bocitopenia, anemia, neutropenia, aplasia e hipogammaglobulinemia^(11,14,15). Dos casos presentaron eosinofilia leve a moderada, el caso uno con linfocitosis atípica y el caso tres pancitopenia.

En el 30% existe compromiso renal. Las manifestaciones más frecuentes son hematuria microscópica, proteinuria y leucocituria. Las formas graves son excepcionales^(7,11,14,17). En el primer caso se observó compromiso glomerular con insuficiencia renal.

La afectación del aparato respiratorio aparece hasta en el 15%, manifestándose bajo forma de neumonitis intersticial o síndrome de distrés respiratorio agudo. Ninguno de nuestros pacientes manifestaron sintomatología respiratoria.

El síndrome de DRESS puede presentarse en forma de fallo multiorgánico en estos casos graves es aun mas difícil diferenciarlo de otras etiologías. Las cifras elevadas o normales de eosinófilos en un paciente febril con aspecto séptico deben orientar a causas no infecciosas como síndrome hipereosinofílico o hipersensibilidad a fármacos. Por lo tanto la eosinofilia propia del cuadro es un marcador clave para distinguirlo^(7,17).

En la tabla 1 se resumen las manifestaciones del síndrome de DRESS y en la tabla 2 se presenta el score de evaluación propuesto por Kardaun y colaboradores^(10,15-17).

Para el diagnóstico de RAM un requisito fundamental es la exclusión de otros diagnósticos diferenciales. Numerosas enfermedades pueden presentarse de manera

Tabla 2. Síndrome de DRESS. Score de evaluación: posible, probable o definitivo.

Variable	Escore				Mínimo	Maximo
	-1	0	1	2		
Fiebre >38,5°C	N	S			-1	0
Adenomegalias		N/D	S		0	1
Eosinofilia		N/D	700–1.499/ μ l	\geq 1500/ μ l	0	2
– Eosinofilia con GB <4000			10–19.9 %	\geq 20 %		
Linfocitos atípicos		N/D	S		0	1
Compromiso cutáneo						
– Extensión del rash (% ASC) [§]		N/D	>50%		-2	2
– Rash sugerente de DRESS	N	N	S			
– Histología sugerente de DRESS	N	Y/D				
Compromiso visceral*						
– Hígado				S		
– Riñón				S		
– Pulmón		N/D		S	0	2
– Músculo/corazón				S		
– Páncreas				S		
– Otros				S		
Resolución > 15 días	N	S			-1	0
Hepatitis A,B,C						
VEB, CMV						
Mycoplasma/Chlamydia						
Anticuerpos antinucleares						
Hemocultivos.						
Tres resultados negativos		N	S		0	1
Total					-4	9

S: Sí; N: No; D: desconocido.

Tomado de Kardaun SH et al. 2007

[§]% Área superficie corporal* Luego de excluir otras causas: 0 = No compromiso visceral, 1 = 1 órgano, 2 \geq 2 órganos.**Escore final:**

Menor a 2: Excluido

2 a 3: Posible

4 a 5: Probable

Mayor a 5: Definitivo.

similar: infecciones virales, bacterianas, conectivopatías, enfermedad de Kawasaki y vasculitis, entre otras^(10,11).

El tratamiento es controvertido. La medida más importante es la suspensión del fármaco posiblemente implicado. Esto ha demostrado disminuir la mortalidad^(7,9,17).

Se recomienda administrar prednisona 1-2 mg/kg/día durante 10-14 días con posterior disminución progresiva de la dosis. Se han comunicado recurrencia de los síntomas cuando se inicia el descenso. Los antihistamínicos y corticoides tópicos representan un complemento cuando aparece prurito, afectación epidérmica y descamación. Se han reportado beneficios con el uso de inmunoglobulina intravenosa (1 g/kg/día) en monoterapia o asociada a esteroides. En ninguno de los casos se utilizaron estos tratamientos. En casos de afectación multiorgánica se han utilizado N-acetilcisteína y plasmaféresis^(7,10,11,14,17).

La selección de un anticonvulsivante alternativo, cuando es necesario, representa un desafío ya que la reactividad cruzada entre estos fármacos es muy elevada (hasta el 75%). La utilización como opción terapéutica del fenobarbital en el primer caso puede haber contribuido en su desenlace fatal. Las benzodiazepinas, como el clonazepam utilizado en el caso 2, son alternativas seguras aunque su utilidad a largo plazo es limitada^(10,11).

Conclusiones

El síndrome DRESS es una RAM grave, potencialmente mortal, con características clínicas y analíticas propias. Es importante excluirlo ante todo niño expuesto a fármacos anticomiciales que se presente con la tríada clásica de fiebre, exantema y adenomegalias. La suspensión temprana del fármaco responsable es la medida terapéutica más eficaz para evitar la progresión del daño orgánico. Es importante tener presente al seleccionar un nuevo fármaco, la alta tasa de reactividad cruzada entre antiepilépticos aromáticos. Finalmente es necesario recordar que los niños constituyen una población de riesgo particularmente susceptible a desarrollar RAM. La prescripción cuidadosa de medicamentos exige una evaluación crítica del balance beneficio/riesgo en base a la evidencia científica disponible. La prevención cuaternaria, es decir la aplicación de medidas tendientes a disminuir y/o evitar las consecuencias de intervenciones médicas innecesarias constituye una estrategia fundamental para evitar este tipo de RAM. Una vez tomada la decisión de prescribir estos medicamentos la monitorización clínica de los posibles eventos adversos mediante farmacovigilancia intensiva debe formar parte de la práctica clínica. La notificación de estos eventos al Sistema Nacional de Farmacovigilancia es fundamental para conocer la epidemiología y la toma de decisiones en la gestión de los riesgos relacionados con los medicamentos.

Referencias bibliográficas

1. **Ramírez-Boscá A.** Toxicodermias: erupciones cutáneas por fármacos. *Pediatr Integral* 2008; 12(4):377-84.
2. **Gutiérrez S, Repetto M.** Episodios adversos a medicamentos, detectados en dos servicios de internación pediátrica del Centro Hospitalario Rossell. *Arch Pediatr Urug* 2004; 75(4):307-15.
3. **Telechea H, Speranza N, Lucas L, Giachetto G, Nanni L, Menchaca A.** Reacciones adversas a medicamentos en una Unidad de Cuidados Intensivos Pediátrica. *Farm Hosp* 2012; 36(5):403-9. Disponible en: http://www.sefh.es/fh/125_121v36n05a90154215pdf014.pdf. [Consulta: 26 setiembre 2014].
4. **Speranza N, Lucas L, Telechea H, Santurio A, Giachetto G, Nanni L.** Reacciones adversas a medicamentos en niños hospitalizados un problema de salud pública. *Rev Med Urug*. 2008; 24(3):161-66.
5. **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.
6. **Meik S, Arias M, Fernández Mego L, López Santoro MC, Abeldaño A, Pellerano G.** Síndrome de hipersensibilidad a anticonvulsivantes (síndrome de DRESS): comunicación de 4 casos. *Dermatol Argent* 2010; 16(4):272-7.
7. **Pérez Pimiento AJ.** Síndrome de hipersensibilidad retardada a fármacos. *Rev Clin Esp* 2002; 202(6):339-46.
8. **Cergirón I, Sandín S, Pérez C.** Síndrome de Dress (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) por sulfonamidas. *Med Cutan Iber Am* 2006; 34(3):120-6.
9. **Delorenzi A, Kantor B, Estrella V, Baroni E, Sánchez A, Bergero A, et al.** Síndrome de hipersensibilidad a anticonvulsivantes (DRESS): reporte de 4 casos. *Act Terap Dermatol* 2008; 31:164-8
10. **Magliano J, Álvarez M, Salmentón M.** Síndrome DRESS por carbamazepina. *Arch Pediatr Urug* 2009; 80(4):291-5.
11. **Fernández Herrera J, Pedraz J.** Síndrome de hipersensibilidad a fármacos. *Semin Fund Esp Reumatol* 2007; 8(2):55-67.
12. **Roujeau JC.** Clinical heterogeneity of drug hypersensitivity. *Toxicology* 2005; 209(2):123-9.
13. **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.
14. **Fernández-Chico N, Isabel Bielsa I.** Síndrome de hipersensibilidad a fármacos. *Piel* 2003; 18(5):252-8.
15. **Kardaun SH, Sidoroff A, Valeyrie-Allanore L, Halevy S, Davidovici BB, Mockenhaupt M, 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.
16. **Lobo I.** Erupção a fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos (Síndrome DRESS). *Acta Med Port* 2008; 21(4):367-72.
17. **Mockenhaupt M.** Severe drug-induced skin reactions: clinical pattern, diagnostics and therapy. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009; 7(2):142-60.

Correspondencia: Dra. Alejandra Vomero.

Correo electrónico: alvomero@internet.com.uy