

Síndrome de DRESS, Reacción Farmacológica Inducida por Vancomicina

DRESS Syndrome, Vancomycin-Induced Drug Reaction

Fecha de recepción: November 12, 2020, **Fecha de aceptación:** December 30, 2020, **Fecha de publicación:** January 08, 2021

Antonio Peña-Guevara¹, Fernando Araque-Villaquiran², Jaime Sarmiento-Calderón³, Diana Peñaranda-Ortega⁴, Brayan Lopez⁵, Christian Pérez-Calvo⁶, Nehomar Pájaro-Galvis⁷, Jorge Rico-Fontalvo⁸, Rodrigo Daza-Arnedo⁹, Thalia Herrera-Calvo¹⁰ and María Auxiliadora Ospino-Rodríguez¹¹

- 1 Internista, Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario del Valle, Cali, Colombia
- 2 Residente de primer año, Departamento de Medicina Interna, Universidad del Valle, Cali, Colombia
- 3 Internista, Presidente de Asociación Colombiana de Medicina Interna, Capitulo Costa Atlántica, Cartagena, Colombia
- 4 Médico, Hospital Universitario del Valle, Cali, Colombia
- 5 Médico, Universidad del Valle, Cali, Colombia
- 6 Médico, Hospital Universitario del Caribe, Cartagena, Colombia
- 7 Residente de tercer año, Departamento de Medicina Interna, Universidad del Sinú, Cartagena, Colombia
- 8 Internista, Nefrólogo, Asociación Colombiana de Nefrología, Medellín, Colombia
- 9 Internista, Nefrólogo, Asociación Colombiana de Nefrología, Cartagena, Colombia
- 10 Médico, Universidad del Sinú, Cartagena, Colombia
- 11 Residente de tercer Año, Departamento de Medicina Interna, Universidad Simón Bolívar, Barranquilla, Colombia

Resumen

La reacción medicamentosa con eosinofilia asociada a síntomas sistémicos, conocido como DRESS (por sus siglas en inglés Drug Reaction Eosinophilia and Systemic Syndrome), es un síndrome grave y raro que conlleva a una elevada mortalidad, asociado al uso de medicamentos, siendo más frecuente los antibióticos, antihipertensivos y antiepilépticos. Las principales manifestaciones incluyen fiebre, erupción morbiliforme, eosinofilia y compromiso multiorgánico principalmente hepático, no obstante, para poder corroborar su diagnóstico se encuentran con escalas como el RegiSCAR. El tratamiento incluye la supresión del agente causante y uso de corticosteroides sistémicos. Describimos un caso raro de síndrome de DRESS en una mujer sometida a tratamiento con vancomicina para osteomielitis en columna vertebral con importante mejoría con el tratamiento.

Palabras clave: Síndrome de hipersensibilidad por drogas; Vancomicina; Eosinófilos (DeCS)

Abstract

The drug reaction with eosinophilia associated with systemic symptoms (DRESS), is a serious and rare syndrome that carries a high mortality, associated with the use of drugs, especially antibiotics, antihypertensives and antiepileptics. The main manifestations are fever, morbilliform eruption, eosinophilia and multi-organ involvement, mainly liver. Treatment includes suppression of the causative agent and use of systemic corticosteroids. We describe a rare case of DRESS syndrome in a woman undergoing vancomycin treatment for osteomyelitis in the spine with significant improvement with treatment.

Keywords: Drug hypersensitivity syndrome; Vancomycin; Eosinophils (MeSH)

Introducción

El síndrome de DRESS es una forma de hipersensibilidad severa a medicamentos. Tiene un amplio espectro de manifestaciones que incluyen principalmente exantema, eosinofilia y compromiso multisistémico [1].

*Correspondencia:

Nehomar Pajaro Galvis

✉ neho94@hotmail.com

Su incidencia se estima entre 1 en 1.000 y 1 en 10.000 exposiciones a medicamentos [2]. Los medicamentos que más se han asociado incluyen anticonvulsivantes como la fenitoína, carbamazepina o fenobarbital. Antibióticos como sulfonamidas, dapsona, doxiciclina. Otros medicamentos descritos incluyen los calcioantagonistas, antiinflamatorios no esteroideos, inhibidor de xantino oxidasa y antirretrovirales [3].

No se conoce con exactitud la patogenia, sin embargo, se presume que influyen factores genéticos, metabólicos, inmunológicos e inflamatorios. Al parecer se ha visto involucrado el exceso de metabolitos tóxicos en vías de detoxificación farmacológica originado por alteraciones genéticas o ambientales [4]. Reportamos el caso de una mujer joven con bacteriemia complicada por *Staphylococcus aureus* metilino resistente con compromiso meníngeo, óseo, medular y pulmonar quien desarrolló síndrome DRESS asociado a vancomicina. De igual manera se hace una revisión general respecto a los aspectos más importantes de la enfermedad.

Descripción del Caso

Reportamos el caso de una mujer de 32 años con antecedentes de obesidad, que ingresó por cuadro de dolor lumbar de 6 días de evolución, con parestesias y paresia bilateral en miembros inferiores, compromiso en control de esfínteres y nivel sensitivo T9-T11. En escanografía y resonancia magnética de columna torácica-lumbosacra con realce meníngeo desde T5 hasta cono medular asociado a aumento en la intensidad de señal de la

médula espinal desde el nivel T7-T8 hasta el nivel T1 compatible con mielitis longitudinalmente extensa.

En paraclínicos de ingreso se documentó leucocitosis 22.860 mm³, neutrófilos 19.790 mm³, eosinófilos 110 mm³, hemoglobina 12.5 g/dL, plaquetas 276.000 mm³, PCR 288 mg/mL, AST 19 U/L, ALT 27 U/L y creatinina de 0.49 mg/dL. Estudio ELISA de VIH y serología no treponémica negativo. Punción lumbar negativa para meningitis y hemocultivos positivos para *Staphylococcus aureus* metilino resistente (MRSA), con ecocardiograma negativo. Se indicó manejo con vancomicina a 15 mg/kg por 21 días. Control imagenológico de columna con resonancia magnética con persistencia de foco infeccioso por lo cual se reinicia manejo antibiótico con vancomicina.

A las 12 horas de reiniciada la vancomicina la paciente cursó con eritema maculopapular generalizado con prurito, febrículas y sensación de disnea.

Se documentó en paraclínicos de control eosinofilia de 560 mm³, incremento de transaminasas por lo que se consideró síndrome de DRESS asociado a vancomicina. Ante el diagnóstico de reacción medicamentosa tipo DRESS asociada con la vancomicina se procedió a suspender su pauta antibiótica, se inicia prednisolona oral a dosis de 1 mg/kg, antihistamínicos y acetaminofén. La paciente presentó mejoría clínica importante en la primera semana de manejo y se dio egreso con reducción paulatina de corticoesteroide (Figura 1).



Figura 1 Foto tomada de fuente propia con autorización de la paciente. Paciente fototipo III que presenta al examen físico exantema maculo papular confluyente distribuido en cara, tronco y extremidades con afectación aproximada de un 60% de la superficie corporal, adicionalmente con edema facial. Figura A y B Exantema Malar. Figura C Exantema maculopapular en región anterior de miembro superior izquierdo. Figura D Exantema maculopapular en región posterior de miembro superior izquierdo. Figura E Exantema maculopapular en región posterior de miembro inferior izquierdo. Figura F Exantema maculopapular en región anterior de miembro inferior derecho. Figura G Exantema en región cervical y tórax anterior.

Discusión

El síndrome de DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) es un síndrome infrecuente que se caracteriza por aparición de exantema, eosinofilia y afección orgánica, posterior a la exposición a ciertos medicamentos. Se describió por primera vez en 1966 por Bocquet et al. [1]. Se han descrito algunos factores asociados como la raza negra y los familiares de primer grado con historial de reacciones de hipersensibilidad a medicamentos [2].

Las manifestaciones clínicas suelen ser tardías, en promedio aparecen de 2 a 8 semanas tras la exposición al medicamento más comúnmente con anticonvulsivantes, no obstante, se han descrito casos asociados al uso de vancomicina como en nuestro caso. Las manifestaciones más frecuentes incluyen fiebre, eritema generalizado maculopapular hasta en el 85% de los casos, linfadenopatías, eosinofilia, leucocitosis o presencia de leucocitos atípicos. Nuestra paciente se presentó con exantema maculopapular, febrículas, leucocitosis y eosinofilia leve. Además, hay compromiso de órgano específico siendo más frecuente en riñones, corazón e hígado, siendo este último compromiso de órgano causante de la muerte hasta en el 10% de los casos [7]. La paciente debutó con compromiso hepático dado por elevación de ALT y AST tres veces del valor normal de referencia sin signos de falla hepática aguda.

En cuanto a los mecanismos fisiopatológicos se cree que hay una respuesta inmune mediada por citoquinas, macrófagos y linfocitos T, pero no hay consenso universal [8]. En algunos pacientes acetiladores lentos y con susceptibilidad aumentada de los linfocitos a metabolitos reactivos de la hidroxilamina, se ha demostrado mayor asociación a esta entidad y en también se ha demostrado la asociación a la infección activa por el herpes virus 6 [9].

Los criterios diagnósticos fueron creados por Bocquet que incluyen: erupción cutánea tras exposición a medicamentos, alteraciones hematológicas (eosinófilos totales mayor de 1500 o presencia de linfocitos atípicos y compromiso de órgano específico (miocarditis, adenopatías mas de 2 cm, nefritis intersticial y transaminasas elevadas mas de 2 veces del valor de referencia). Se requiere 3 criterios para realizar el diagnóstico [10].

Dentro de los diagnósticos diferenciales se encuentran las toxicodermias medicamentosas, incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson y el síndrome de Lyell caracterizándose estos últimos por la aparición de ampollas superficiales y el compromiso de mucosas, presencia de leucopenia y linfopenia mientras que el síndrome de DRESS se presenta con leucocitosis, eosinofilia y linfocitos atípicos [11].

Los hallazgos histopatológicos de las lesiones cutáneas son inespecíficos y no son un factor indispensable para el diagnóstico, pero tienen utilidad en el caso de duda clínica o descarte de otras entidades clínicas. En algunos casos se observa infiltrado inflamatorio linfocitario, presencia de eosinófilos y edema cutáneo. En la epidermis se puede encontrar necrosis queratinocítica dispersa. La densidad del infiltrado dérmico, a veces puede imitar un linfoma cutáneo o pseudolinfoma [12].

El tratamiento se inicia con la suspensión del agente causante, manejo sintomático con esteroides tópicos en casos leves y dada la presencia de prurito intenso es prudente utilizar antihistamínicos sistémicos. En casos moderados a severos están indicados los corticosteroides sistémicos [13,14]. Que en nuestra paciente fue manejada con prednisona a dosis altas. Las tasas de éxito en general van hasta el 77,8% de los casos y el riesgo de recaída ha sido descrito hasta en el 18,2% de los casos, en la mayoría de los casos con resolución tras reinicio de manejo médico [15].

Conclusiones

En nuestro caso, se consideró síndrome de DRESS dada la causalidad y efecto en aparición de lesiones cutáneas agudas, febrículas, leucocitosis y compromiso hepático por vancomicina. Si bien no cursó con eosinofilia severa, los demás criterios se cumplieron. Este caso creemos que es de interés clínico, y de importancia diagnóstica, ya que esto impacta en pronóstico y mortalidad.

Referencias

1. Cacoub P, Musette P, Descamps V (2011) The DRESS syndrome: A literature review. *Am J Med* 124: 588-597.
2. Waseem D, Latief M, Sofi N, Dar I, Khan Q, et al. (2016) Dress syndrome: A review and update. *Skin Dis Skin Care* 1:1.
3. Revuz J, Valeyrie-Allanore L (2012) Drug reactions. En: Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV, (Editores), *Dermatology*, (3rd Ed.) Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier Saunders.
4. Mockenhaupt M (2014) Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). *Uptodate* Waltham.
5. Magliano J, Álvarez M, Salmentón M (2009) Síndrome DRESS por carbamazepina. *Arch Pediatr Urug* 80: 291-295.
6. Sierra N, García B, Marco J, Plaza J, Hidalgo S, et al. (2005) Cross Hypersensitivity Syndrome between Phenytoin and Carbamazepine. *Pharm World Sci* 27: 170-174.
7. Choudhary S, McLeod M, Torchia D, Romanelli P (2013) Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome. *J Clin Aesthet Dermatol* 6: 31-37.
8. Schnetzke U, Bossert T, Scholl S, Freesmeyer M, Hochhaus A, et al, Drug-induced lymphadenopathy with eosinophilia and renal failure mimicking lymphoma disease: dramatic onset of DRESS syndrome associated with antibiotic treatment. *Ann Hematol* 90: 1353-1355.
9. Lobo I, Ferreira M, Velho G. (2008) Erupção a fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos (Síndrome de Dress), *Acta Med Port* 21: 367-372.
10. Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA (2013) DRESS syndrome: Part I. Clinical perspectives. *J Am Acad Dermatol* 68: 693.e1-14.
11. Grando L, Berger T, Marchiori R (2014) Severe cutaneous reactions to drugs in the setting of a general hospital. *An Bras Dermatol* 89: 758-762.
12. Begon E, Roujeau JC (2004) Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms). *Ann Dermatol Venereol* 131: 293-297.
13. Ahluwalia J, Arkin L, Boos M, Dunn M, Treat J (2014) Peripheral bands in the setting of drug hypersensitivity syndrome. *J Am Acad Dermatol* 71: e153-e154.

14. Hsiao YH, Hui RC, Wu T, Chang WC, Hsieh MS, et al. (2014) Genotype-phenotype association between HLA and carbamazepine-induced hypersensitivity reactions: Strength and clinical correlations. *J Dermatol Sci* 73: 101-109.
15. Rojas C, Méndez L, Arab J, Barrera F, Soza A, et al. (2010) Síndrome de DRESS. Eritema cutáneo, fiebre y hepatitis asociado a lamotrigina. Reporte de dos casos y revisión de literatura. *Rev Gastroenterol Latinoam* 21: 357-362.