

SINDROME DE DRESS ASOCIADO AL TRATAMIENTO CON TUBERCULOSTÁTICOS PRESENTACIÓN DE 2 CASOS CLÍNICOS Y REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

DRESS SYNDROME INDUCED BY ANTITUBERCULOSIS DRUGS PRESENTATION OF TWO CLINICAL CASES AND LITERATURE REVIEW

AUTORES: PERFETTI LIZA**, LENGE LORENA V*; CARREÑO MIRANDA MARCELA***

LUGAR DE TRABAJO: SECCIÓN NEUMONOLOGÍA- INMUNOLOGÍA. HOSPITAL GENERAL DE AGUDOS CARLOS G. DURAND,
AV. DÍAZ VÉLEZ 5044, CP 1405 CABO
* JEFA DE SECCIÓN NEUMONOLOGÍA
** MÉDICA DE PLANTA DE NEUMONOLOGÍA
***MÉDICA DE PLANTA INMUNOLOGÍA



Abstract

Background: Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) syndrome is a severe adverse drug-induced idiosyncratic reaction that can occur 2-6 weeks after the beginning of treatment with several drugs, including anticonvulsants, allopurinol, and antibiotics.

Objective: To present 2 cases of pulmonary tuberculosis and DRESS syndrome secondary to first-line tuberculostatic drugs. Promote the recognition of this syndromic condition and carry out a bibliographic review of said pathology

Case Report: Two cases of pulmonary tuberculosis and DRESS syndrome are presented, with a family history of severe reactions to first-line tuberculostatic drugs.

Discussion: Albeit DRESS syndrome caused by antituberculosis drugs (ATDs) is infrequent, it can occur by first-line drugs, such as isoniazid (INH), rifampicin (RIF), ethambutol (MEB), and pyrazinamide (PZA). It is crucial to monitor patients undergoing ATD treatment for timely recognition and prompt intervention. Genetic predisposition has also been previously described in the literature emphasizing the importance to recognize these high-risk patients to prevent fatal outcomes. We present two cases that develop DRESS syndrome during ATD treatment, both of which had family history of severe side effects to ATDs.

Resumen

Introducción: El síndrome de erupción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) es una reacción idiosincrática adversa grave inducida por fármacos como anticonvulsivantes, allopurinol y antibióticosentre otros que puede producirse de 2 a 6 semanas después del inicio del tratamiento.

Objetivos: Presentar 2 casos de tuberculosis pulmonar y síndrome DRESS secundario a drogas tuberculostáticas de primera línea. Promover el reconocimiento de este cuadro sindrómico y realizar una revisión bibliográfica de dicha patología

Reporte de casos: Se presentan 2 casos de tuberculosis pulmonar y síndrome DRESS, con antecedentes familiares de reacciones graves a drogas tuberculostáticas de primera línea

Discusión: Aunque el síndrome de DRESS causado por fármacos antituberculosos es poco frecuente, puede ocurrir principalmente por fármacos de primera línea como isoniazida (H), rifampicina (R), etambutol (E) y pirazinamida (Z). Es crucial realizar un seguimiento de los pacientes sometidos a tratamiento con tuberculostáticos para su detección temprana y su oportuna intervención. La predisposición genética también ha sido descrita previamente en la literatura, enfatizando la importancia de reconocer a estos pacientes de alto riesgo para prevenir desenlaces fatales. Presentamos dos casos que desarrollaron síndrome de DRESS durante el tratamiento con tuberculostáticos, ambos con antecedentes familiares de efectos secundarios graves a los antifímicos.

Keywords: DRESS; drug hypersensitivity; eosinophilia; antituberculosis drugs.

Palabras Clave: DRESS; hipersensibilidad a fármacos; eosinofilia; drogas antituberculosas.

INTRODUCCIÓN

Todos los fármacos antituberculosos pueden producir efectos secundarios, en ocasiones potencialmente graves, que es necesario conocer antes de instaurar un tratamiento, y monitorizar durante el mismo. La presencia de efectos secundarios conlleva morbilidad, incluso riesgo de mortalidad, incremento de los costes del tratamiento, y puede ser la causa más importante de abandono terapéutico. (7)

El síndrome de DRESS se conoce desde 1938 en relación con las primeras administraciones de fenitoína como anticonvulsivante y luego fue descripto con diferentes denominaciones y en relación con otros fármacos, pero fue a partir del

año 1996 que se adoptó de forma definitiva el acrónimo DRESS propuesto por Jean-Claude Roujeau. Sus siglas en inglés DRESS o Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, significan reacción a las drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos. La palabra rash, sugerida inicialmente para la R en el acrónimo, ha sido sustituida por reacción para incluir aquellos DRESS en los que la erupción cutánea no está en primer plano. Los autores japoneses usan la denominación de síndrome de hipersensibilidad inducida por el fármaco con el acrónimo DIHS ya que la eosinofilia no es un criterio indispensable. (3,8)

La incidencia real de DRESS es diversa, porque puede variar según el tipo de medicamento y el estado inmune de cada paciente; también porque muchos casos permanecen sin diagnosticar o no tratados. En la población general, la incidencia estimada es más de 1 caso por cada 10.000 exposiciones a medicamentos. Otros datos muestran una incidencia de 0.9/ 100.000 habitantes y 10 casos por millón en la población general. (3)

Esta es una farmacodermia grave que se caracterizada por fiebre, exantema, adenopatías, alteraciones hematológicas y afectación visceral. Suele haber elevación de enzimas hepáticas, hiperbilirrubinemia, eosinofilia y/o linfocitos atípicos.

OBJETIVOS

- Presentar 2 casos de tuberculosis pulmonar y síndrome DRESS, con antecedentes familiares de reacciones graves a drogas tuberculostáticas de primera línea.
- Promover el reconocimiento de este cuadro sindrómico que, aunque es poco frecuente, necesita un rápido diagnóstico y suspender las drogas implicadas.
- Realizar una revisión bibliográfica de dicha patología.

REPORTE DE CASOS

Caso 1: Paciente masculino de 27 años, nacionalidad boliviana, con antecedentes de parálisis cerebral con discapacidad severa. El padre falleció 20 años antes por TBC. En ese momento, 5 de sus hermanas recibieron quimioprofilaxis,

mientras su madre y una hermana realizaron tratamiento para TBC. La hermana presentó DRESS con el tratamiento tuberculostático de primera línea.

El paciente con diagnóstico de tuberculosis (TB) pulmonar muy avanzada (Imagen 1-2) comenzó tratamiento con isoniacida (H), rifampicina (R), etambutol (E) y pirazinamida (Z) ajustado a su peso (35kg). Evolucionó con registros febriles aislados que cedían con antitérmicos. A los 20 días presentó rash cutáneo que resolvió transitoriamente con loratadina, aunque 26 días después evolucionó con rash cutáneo eritematoso y muy pruriginoso (Imagen 3), fiebre, eosinofilia con un valor de eosinófilos al inicio de 24.8%, alcanzando posteriormente 42%. (gráfico 1) y elevación de enzimas hepáticas con TGO:126 y TGP:96 (gráfico 2) por lo que se suspende los antifímicos y se indicó difenhidramina y corticoides sistémicos. Además, tenía un Quick alterado que corregía con vitamina K.

Gráfico 1 Nivel de eosinófilos en sangre K/ul



Gráfico 2 Nivel de transaminasas en sangre U/L

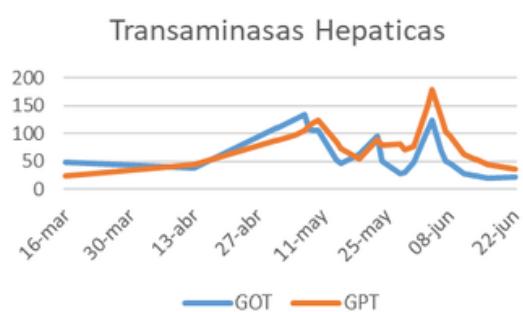


IMAGEN 1,2: TOMOGRAFÍA DE TÓRAX. LESIONES CAVITARIAS EN AMBOS LÓBULOS SUPERIORES A PREDOMINIO DERECHO.





IMAGEN 3

A los 28 días de iniciado el cuadro permanece internado en guardia, afebril, con disminución de los eosinófilos en sangre hasta cero, por lo cual se discontinuó el tratamiento con corticoides. Se decide reiniciar con 100mg de H. Evoluciona con elevación de enzimas hepáticas x 3 y eosinofilia (14%-1600K/uL) por lo que se discontinúa de manera definitiva la H. A los 13 días habiendo normalizado parámetros de laboratorio se hace un nuevo desafío con R (mientras continúa con E+ S+ levofloxacina (LFX)+ dexametasona 8mg + antihistamínicos) presentando eosinofilia 9,9% (1200 K/uL) y aumento de TGO y TGP, por lo que suspende R y continúa tratamiento con S + E+ LFX. Al alta se indica descenso gradual de corticoides y se rota a linezolid (LZD) + moxifloxacina +E hasta completar 18 meses.

Caso 2: Paciente masculino de 34 años, nacionalidad argentina, residente en Buenos Aires, con antecedentes familiares de una hermana, con diagnóstico de TB pulmonar 3 años antes, que presentó hepatotoxicidad y rash cutáneo durante su tratamiento por lo que completó con drogas de segunda línea. El paciente con tuberculosis pulmonar inició tratamiento antifímico de 1º línea (H, R,E,Z) con buena adherencia. Consulta al servicio de guardia 18 días después de haber iniciado tratamiento con antifímicos, presentando cuadro clínico de 72 horas de evolución con equivalentes febres, malestar general y cefalea. Se solicita serología para Dengue con resultado negativo y es dado de alta. Por persistencia de los síntomas acude nuevamente a guardia 72 horas después, con mal estado general y rash generalizado pruriginoso, con máculas hiperpigmentadas de aproximadamente de 0.5mm que no desaparecen a la digitopresión, diseminadas en todo el cuerpo, piel seca con descamación (Imagen 4,5,6,7). Se evidencia elevación de transaminasas hepáticas (grafico 3) y eosinofilia, (grafico 4), por lo que se cataloga como

síndrome de DRESS.

Se suspende el tratamiento con tuberculostáticos e inicia tratamiento con corticoterapia y antihistamínicos (difenhidramina, hidroxicina). Ante la mejoría clínica y del hepatograma se inicia tratamiento con antifímicos de segunda línea con Amikacina, LFX y LZD. Fue valorado por el Servicio de Alergia con buen control del prurito ante tratamiento establecido, presentando eosinófilos dentro de parámetros de referencia y compromiso hepático en franca mejoría por lo que se indicó disminución gradual de corticoides y continuar tratamiento con antihistamínicos y cuidados de piel con humectación abundante. El paciente evoluciona con normalización de eosinófilos y buena tolerancia a antifímicos de segunda línea y se suspende tratamiento endovenoso con Amikacina con inicio de Ciclosporina y Etionamida mientras mantiene LZD y LFX. Continuó con evolución favorable con disminución del rash y mejoría franca de prurito, con buena tolerancia al tratamiento de manera ambulatoria.

Gráfico 3 Nivel de eosinófilos en sangre K/uL
Eosinófilos

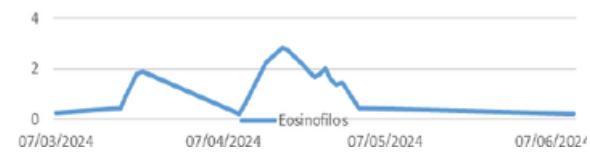


Gráfico 4 Nivel de transaminasas en sangre U/L

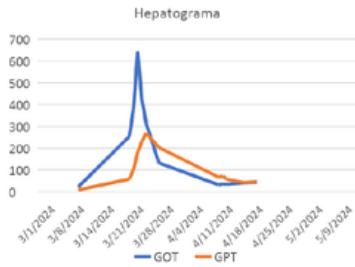


IMAGEN 4-5-6-7



DISCUSIÓN

El síndrome de DRESS es una farmacodermia grave, potencialmente fatal, de etiología desconocida. Numerosos fármacos como el alopurinol, fenobarbital, fenitoína, lamotrigina, valproato de sodio, levetiracetam, minociclina, sulfasalazina, disulfona, abacavir, nevirapine, azatioprina, AINES, captoril, fluindiona, inhibidores de la bomba de protones, la amoxicilina, sales de oro, trimetoprima, anticuerpos monoclonales como nivolumab, ipilimumab, pembrolizumab, algunas moléculas pequeñas como el erlotinib y sorafenib los tuberculostáticos pueden desencadenarlo. (1,4,5,6,8)

La infección tuberculosa subyacente y la administración conjunta de múltiples drogas pueden contribuir a la complejidad de las reacciones adversas cutáneas severas relacionadas con drogas antituberculosas. (4,5,12) En un análisis de la base de datos del Registro de Scar de Corea entre 2010 y 2015 los antifímicos asociados con mayor frecuencia con casos de DRESS fueron R (81.8%), seguidas de H (66.7%), E (50.0%), Z (33.3%). Seis pacientes (42.9%) tuvieron reacciones de hipersensibilidad a 2 o más fármacos. (10)

El mecanismo fisiopatológico se desconoce; no obstante, se han propuesto varias hipótesis para su desarrollo: predisposición genética, defectos en la eliminación de fármacos implicados, alteraciones inmunológicas. (2,8)

Las manifestaciones clínicas suelen ser tardías. Hay que sospecharlo cuando después de 2 a 3 semanas de iniciado el fármaco, el paciente evoluciona con fiebre, prurito, astenia, seguido de un rash de presentación variada (eritrodermia, dermatitis exfoliativa, pustulosis, entre otras formas), que suele tener una evolución cefalocaudal, asociado a edema facial, alteraciones hematológicas con eosinofilia y/o presencia de linfocitos atípicos. Otras anomalías hematológicas descritas incluyen en la etapa inicial leucocitosis con neutrofilia y luego linfopenia (51.9%) y trombocitopenia (3.7%), asociadas a compromiso sistémico con adenopatías y/o hepatitis (elevación de transaminasas al menos 2 veces de los valores normales y/o colestasis) y menos frecuentemente nefritis intersticial, y/o compromiso de otros órganos como afección pulmonar en un 5%

(neumonía eosinofílica, pleuritis), del sistema nervioso central en un 2% y afección cardíaca, que puede ser pericarditis o miocarditis en un 2%. (6,8) El compromiso hepático es la manifestación visceral más frecuente y se presenta en 50-100% de los casos. Suele ser asintomático y se detecta con pruebas de laboratorio, casi siempre mediante la elevación de los niveles de enzimas hepáticas con un patrón colestásico en los ancianos y de lesión hepatocelular en los pacientes jóvenes. Se consideran predictores de mortalidad la elevación de la TGO y de la bilirrubina, así como los síntomas de encefalopatía hepática. (6)

Una biopsia de la piel también puede ser útil en el proceso de diagnóstico. La presencia de los siguientes hallazgos en biopsias de la piel puede guiar el diagnóstico de DRESS: espongiosis, acantosis, vacuolización, infiltrado linfocítico en la dermis papilar a predominio perivascular, presencia variable de eosinófilos, linfocitos atípicos, o incluso granulomas. Los infiltrados eosinofílicos están presentes en 20-50% de los casos y no tienen correlación con el recuento hematológico de eosinófilos. (3,6)

Se han propuesto diferentes criterios diagnósticos como los de Bocquet, el registro reacciones adversas cutáneas graves o su acrónimo del inglés Registry of Severe Cutaneous Adverse Reactions RegiSCAR y los del Comité Japonés de Búsqueda de Reacciones Cutáneas Adversas Severas: J-SCAR. (tabla 1). (2)

Se han identificado varios indicadores de mal pronóstico y estos incluyen un recuento de eosinófilos por encima de 6000 K/ul, trombocitopenia, pancitopenia, leucocitosis y coagulopatía. (3,9)

La tasa de mortalidad alcanza el 8-10% y hasta 50% cuando hay compromiso hepático grave. (8) Es muy importante suspender precozmente las drogas que pueden provocarlo. En el caso de tratamiento antifímico de primera línea es difícil identificar el fármaco responsable, porque todos pueden producirlo. (6)

No se recomienda volver a administrar el medicamento sospechoso debido al riesgo de una reacción potencialmente mortal. Aunque esta

Tabla1

RegisSCAR*	J-SCAR**
Fiebre > a 38°C	Fiebre > a 38°C
Erupción cutánea	Desarrollo de erupción maculopapular > 3 semanas después de comenzar un fármaco
1. Afectación mayor al 50% de la superficie corporal 2. Al menos dos de: edema, infiltración, purpura o descamación 3. Biopsia sugestiva	
Ganglios linfáticos > de 1 CM en más de dos sitios	Linfadenopatía
Alteraciones hematológicas, al menos una presente:	Al menos uno presente: a. Leucocitosis ($> 11 \times 10^9 /L$) b. Linfocitosis atípica ($> 5\%$) c. Eosinofilia ($> 1,5 \times 10^9 /L$)
1. Linfocitosis o linfopenia 2. Trombocitopenia 3. Eosinofilia a. 700-1,499 o 10-19.9 % b. 1,500 o > 20%	
Compromiso de órganos internos ≥ 1	Compromiso hepático (ALT $> 100 \text{ U/L}$)
Resolución del cuadro > 15 días	Síntomas clínicos prolongados después de la interrupción del fármaco causante
Descartar otras posibles causas (hemocultivos, FAN, VIH, VHB, VHC)	Reactivación de VHH-6

*Puntuación final: <2 no hay DRESS; 2-3 si es posible; 4-5 caso probable; > 5 caso definitivo.

**El síndrome de DRESS típico se diagnostica con la presencia de los 7 criterios y se denomina Dress atípico a aquel cuadro que reúne 5 criterios.

conducta podría estar justificada, porque el tratamiento alternativo es menos tolerado, menos eficaz y más costoso. La reintroducción del fármaco causal debe administrarse con precaución. (4,5)

Los glucocorticoides sistémicos constituyen el tratamiento más aceptado, aunque no han sido estudiados en un ensayo randomizado, atribuyéndose su efecto beneficioso a la inhibición de la interleukina 5 en el proceso de acumulación de eosinófilos, como se ha demostrado en el síndrome hipereosinófilico. (11)

El grupo francés encabezado por Descamps et al propone un algoritmo de tratamiento que se resume en 4 escenarios. El primer escenario ocurre en ausencia de signos de gravedad y requiere

tratamiento con corticosteroides tópicos, interrupción de la sospecha de fármaco, emolientes y antihistamínicos.

La presencia de cualquier signo de gravedad, como las transaminasas 5 veces mayor que el valor normal, la insuficiencia renal, la enfermedad pulmonar, las anomalías cardíacas definen el segundo escenario, y su manejo debe incluir esteroides sistémicos como la prednisolona (1 mg/kg/día). (3,8)

El tercer escenario ocurre en presencia de cualquier signo potencialmente mortal (hemofagocitosis, insuficiencia de la médula espinal, encefalitis, insuficiencia hepática, insuficiencia respiratoria), y debe tratarse con corticosteroides, así como inmunoglobulina intravenosa (IVIG) a una dosis de 2 g/kg durante

cinco días. Finalmente, un cuarto escenario es dado por la presencia de signos de gravedad junto con la confirmación de reactivación viral y debe tratarse con corticosteroides, IVIG y antivirales como Ganciclovir. (3)

Se ha propuesta la reducción gradual del corticoide en 3 a 6 meses para evitar recaídas, mientras otros autores sugieren un descenso en 6-8 semanas. Se recomienda su uso no solo para el control de los síntomas clínicos durante la fase aguda, sino también para prevenir el desarrollo de la autoinmunidad que puede ocurrir más adelante. (3, 6, 8)

Otros medicamentos que se han utilizado son ciclosporina, ciclofosfamida, interferón, micofenolato mofetilo y rituximab. También se han tratado pacientes con agentes anti-IL-5 (mepolizumab y reslizumab) o receptor anti-IL-5 (IL-5R) biológicos (benralizumab). En una revisión todos los pacientes han mejorado clínicamente bajo biológicos anti-IL-5/IL-5R. Se necesitaban múltiples dosis de mepolizumab para lograr la resolución clínica, mientras que una dosis única de benralizumab a menudo fue suficiente.

Las secuelas a largo plazo observadas en pacientes con DRESS incluyen tiroiditis autoinmune, encefalitis límbica, diabetes mellitus, anemia hemolítica autoinmune, alopecia, cambios cutáneos esclerodermiformes, lupus eritematoso sistémico, esofagitis eosinofílica y enteropatía. (4, 6)

CONCLUSIONES

Los pacientes que presentamos tuvieron alteración del hepatograma, fiebre y eosinofilia. No presentaron compromiso renal, ni pericarditis, coincidentemente con lo descripto en la literatura como prevalente. La suspensión de los tuberculostáticos mejoró el hepatograma, aunque los eosinófilos persistieron por más tiempo elevados.

Ello requirió el uso prolongado de corticoides y antihistamínicos hasta la mejoría de las lesiones cutáneas.

En el futuro, el reconocimiento de los factores predisponentes y la innovación en métodos diagnósticos, quizás nos permita obtener datos epidemiológicos en nuestra población, entender mejor la fisiopatogenia de la enfermedad,

ilucidar por qué algunos pacientes evolucionan de manera más tórpida y contar con estrategias de prevención y tratamiento superadoras.

Conflictos de Interés: Los autores del artículo declaran que no hay ningún conflicto de interés al publicar el manuscrito en la revista.

Fecha de envío: 15/07/2024

Fecha de aceptación: 10/08/2024

BIBLIOGRAFÍA

- 1-Barreto-Acevedo E. y col. Síndrome de reacción a medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) asociado a levetiracetam: Reporte de caso Acta Med Peru. 2022;39(3):276-82
- 2-Cacoub P. y col. The DRESS Syndrome: A Literature Review. The American Journal of Medicine. 2011; 124: 588-597.
- 3-Calle A. y col. DRESS syndrome: A literature review and treatment algorithm. World Allergy Organization Journal. 2023;16. <http://doi.org/10.1016/j.waojou.2022.100673>
- 4-Castagnino J. y col. Síndrome DRESS inducido por fármacos anti- tuberculosis. Rev Am Med Resp 2011; 3: 141-146 S.
- 5-Cunto E. y col. Drogas antituberculosas desencadenantes del síndrome de DRESS. Revisión bibliográfica. RATI. 2020;37(3):58-62.
- 6-Echeverría M. y col. Reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) Dermatología Argentina 2022; Vol. 28. ISSN 1669-1636 (en línea)
- 7-García Rodríguez J. Manejo de los efectos adversos del tratamiento antituberculoso. Galicia Cli 2008; 69 (1): 21-28.
- 8-Gómez Cerdas M. y col. Síndrome de DRESS: abordaje diagnóstico y terapéutico. Revista Médica Sinergia2019; Vol. 4 (6). <https://doi.org/10.31434/rrms.v4i6.244>.
- 9-Hyun J. Severe Cutaneous Adverse Reactions to Anti-tuberculosis Drugs in Korean Patients. Allergy Asthma Immunol Res 2021;13(2):245-255<https://doi.org/10.4168/aair.2021.13.2.245> ISSN 2092-7355-eISSN 2092-7363
- 10- Limor R. y col. Novel targeted inhibition of the IL-5 axis for drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome. Front Immunol. 2023; 14:1134178. doi:10.3389/fimmu.2023.1134178. eCollection 2023. PMID: 37187735
- 11- Roujeau J. y col. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. N Engl J Med. 1994; 331:1272-1285.
- 12- Vaidotas U. y col. Case Report: DRESS Syndrome Induced by Two Antituberculosis Drugs in an 8-Year-Old Girl. Pediatr. 2022; 10: 830611. Published online 2022 Feb 24. doi: 10.3389/fped.2022.830611.