

# Síndrome de dress secundario a tratamiento antituberculoso. A propósito de un caso

## Dress syndrome secondary to tuberculosis treatment. Apropósito de un caso

Edwin Mateo Quispe-Bellido<sup>1,a</sup>, Nelson-Ramiro Rosado-Santander<sup>2,b</sup>

### RESUMEN

**Introducción:** El Síndrome de DRESS es una reacción idiosincrática de tipo B, que se caracteriza por fiebre, eosinofilia, exantema eritematoso generalizado, adenopatías y compromiso de órganos internos (hepatitis, neumonitis, nefritis y otros); los principales responsables son los medicamentos anticonvulsivantes como la carbamazepina, pero puede ser secundario a otros tipos de fármacos; el tratamiento se basa en corticoterapia. **Reporte del caso:** Paciente varón de 41 años de edad que a la tercera semana de haber iniciado el primer esquema de tratamiento por tuberculosis pleural, presenta prurito, exantema eritematoso generalizado y posteriormente eosinofilia, también desarrolla insuficiencia respiratoria aguda de curso progresivo a pesar de la corticoterapia. **Conclusión:** El síndrome de DRESS es frecuentemente secundario a tratamiento anticonvulsivante, principalmente la carbamazepina, sin embargo hay pocos casos descritos por tratamiento antituberculoso.

**Palabras clave:** Síndrome de DRESS, RAM a tratamiento tuberculoso. (Fuente: DeCS-BIREME).

### ABSTRACT

**Introduction.** The DRESS syndrome is an idiosyncratic reaction type B, characterized by fever, eosinophilia, erythematous rash, lymphadenopathy and involvement of internal organs (hepatitis, pneumonitis, and others); the main perpetrators are anticonvulsant drugs such as carbamazepine, but may be secondary to other drug; the treatment based on corticosteroids. **case report :** Male patient 41 years old, the third week after starting the first scheme of anti-TB treatment for pleural tuberculosis presents pruritus, generalized erythematous rash, eosinophilia and later added, in addition to respiratory failure acute, progressive course despite corticosteroid therapy. **Conclusion:** DRESS syndrome is often secondary to anticonvulsant carbamazepine treatment primarily, but there are few reports on TB treatment.

**Keywords:** DRESS syndrome, tuberculosis treatment. (Source: MeSH-NLM).

### INTRODUCCION

El síndrome DRESS (Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) es una reacción idiosincrática (tipo

B), que se caracteriza por eosinofilia periférica y síntomas sistémicos, como fiebre, erupción cutánea, linfadenopatía, hepatitis, linfocitos atípicos y elevación de las enzimas hepáticas (Al menos el doble de su valor normal). Su incidencia es de 1/1, 000 y 10 000 exposiciones y su mortalidad es de 10% -20%. El tratamiento se basa en los esteroides y en la suspensión del fármaco sospechoso<sup>(1)</sup>. La identificación del síndrome de DRESS constituye un reto diagnóstico debido a la diversidad de manifestaciones clínicas en relación al número de órganos afectados.

### REPORTE DEL CASO

Paciente varón de 41 años, natural de Juliaca y procedente de Puno, con antecedente de tuberculosis pleural iniciando la primera fase del esquema uno de tratamiento específico: isoniazida (INH), rifampicina (RFP), pirazinamida (PZA) y etambutol (ETB) ; quien refiere a las dos semanas de haber iniciado el tratamiento antituberculoso sensación de alza térmica, que no cede con antipiréticos. A las tres semanas de tratamiento específico presenta malestar general y habones en antebrazos, miembros inferiores y ligeramente en cara que se asocian a sensación pruriginosa, decide acudir al hospital de Juliaca donde se le administra clorfenamina y metilprednisolona a dosis que no precisa, sin lograrse mejoría se decide referir a nuestro nosocomio. Al momento del ingreso se encuentra al paciente orientado en tiempo, espacio y persona; taquicárdico, polipneico y taquipneico; con

1. Universidad Nacional de San Antonio Abad del Cusco. Cusco-Perú.

2. Servicio de Medicina Interna del Hospital Nacional Carlos Alberto Segura Escobedo. Arequipa-Perú.

a. Médico-Cirujano.  
b. Médico Internista.

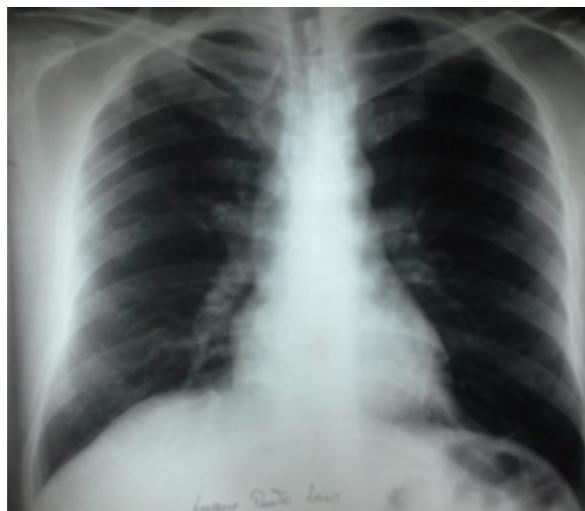
una SatO<sub>2</sub>:96% y FiO<sub>2</sub>: 21%; temperatura de 37,5 °C; se evidencia un exantema eritematoso generalizado con habones de 0.6 cm de diámetro diseminados en todo el cuerpo (figura.1. A y B); en la auscultación pulmonar el murmullo vesicular es audible en ambos campos pulmonares sin ruidos agregados; a la auscultación cardiaca se encuentran tonos regulares normofonéticos, taquicárdicos y sin soplos; en el abdomen se palpa el borde hepático a 3 cm del borde costal. En los exámenes de ingreso presenta: pH: 7,43, pCO<sub>2</sub>: 31 mmHg; pO<sub>2</sub>:68mmHg, Na:136mEg/l, K:3,1 mEg/l; HCO<sub>3</sub>: 22 mEg/l, Leucocitos: 8630/mm<sup>3</sup>, Abastionados: 0%, Segmentados:56%, Neutrófilos:56%, Eosinófilos:4%, Monocitos: 4%, linfocitos: 36%, Plaquetas: 247 000, Hb: 16.8 g%, Hto: 48.6, TGO: 160U, TGP: 332 U, BT: 1,81 mg%, BD: 1.68, BI: 0,13, Creatinina: 0,81 mg%, Glucosa: 130 mg%. En el estudio ecográfico abdominal se describe al hígado con bordes uniformes y parénquima homogéneo; bazo de 13 cm, homogéneo; no liquido libre. Se decide iniciar tratamiento antihistamínico y a pesar de ello el paciente presenta evolución estacionaria.



**Figura N°1. A y B: Eritrodermia generalizada antes del tratamiento. C y D: Después del tratamiento.**

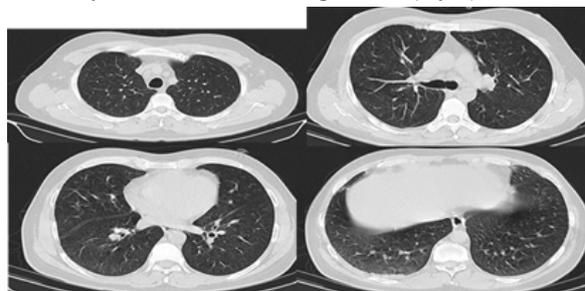
Al cuarto día de hospitalización presenta fiebre de 39,5°C, persiste taquicárdico y polipneico; aparecen deposiciones líquidas 4 veces al día; en el examen pulmonar se encuentran crepitos en base de hemitorax derecho y en el examen de abdomen los ruidos hidroaereos se encuentran incrementados de frecuencia. En los exámenes de laboratorio presenta: Leucocitosis con 16 510 cel/mm<sup>3</sup>, Abastionados 05%, Segmentados: 59%, Neutrófilos: 64%, Eosinófilos: 15%, Monocitos: 4%, Linfocitosis:17%, Hb: 14.8 g%; Hto: 44, Plaquetas: 301000; pH: 7.45; pCO<sub>2</sub>: 29 mmHg, pO<sub>2</sub>: 63 mmHg, FiO<sub>2</sub>: 32% PaFi: 196. Examen de heces: trofozoitos de entamoeba histolytica (+), Leucocitos 25-30 x campo, Hematies: 1-3 xc, Mucos(+). Se le tomó Radiografía de Torax (fig2.) que no mostraba patrón de condensación. Se decidió iniciar cefepime endovenoso

y tinidazol vía oral, se continuó con tratamiento antihistamínico y corticoterapia (Dexametasona 4 mg c 8 horas endovenoso).



**Figura N°2 Radiografía de Tórax, sin signos de condensación.**

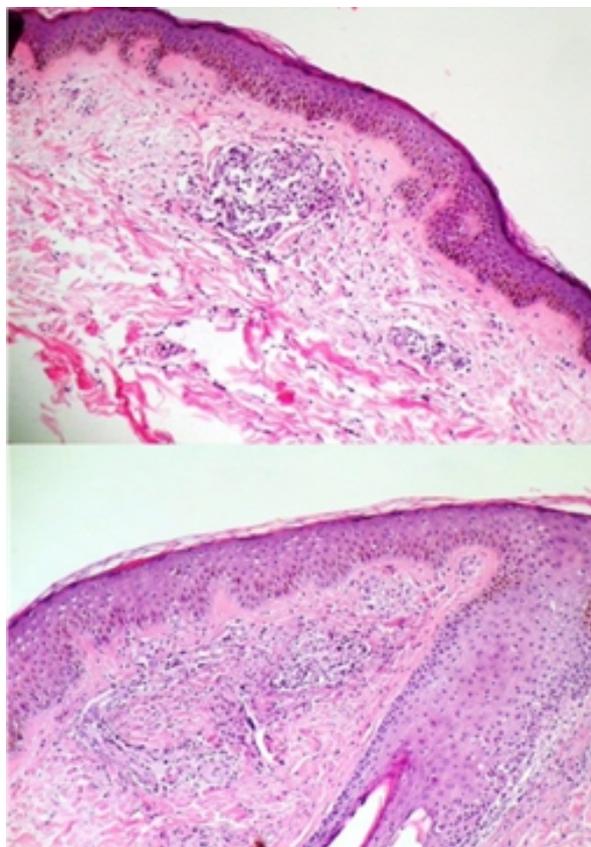
A pesar del tratamiento continua con evolución desfavorable: Leucocitos: 20900; mielocitos: 02%, Abastionados: 8%, Segmentados: 72%, Neutrófilos: 82%; Eosinófilos: 6%, Monocitos 6%, Linfocitos:6%, Deshidrogenasa láctica: 1523, Fosfatasa alcalina: 207; TGO: 746; TGP: 302; GGTP: 346; BT: 1,62; BD: 1,18; BI: 0,44; VSG: 20; Albumina: 3,1; Globulina: 3,37, Dimero D (positivo), ANA: negativo; ANCA: negativo; C3 y C4: normales; pH: 7,39; pCO<sub>2</sub>: 41; pO<sub>2</sub>: 64; Na: 143; K: 3,1; HCO<sub>3</sub>:24,8; FiO<sub>2</sub>: 80%, PaFi: 80%; al haber mayor compromiso respiratorio se toma una TEM torácica (figura N°3) y se evidencia neumonitis aguda; el paciente ingresa a ventilación mecánica, se cambia el antibiótico a meropenem y se inició pulsos de metilprednisolona, el paciente fue transferido a la Unidad de Cuidados Intensivos, recibió en total 3,5 g de metilprednisolona durante la estancia en dicha unidad, se complementó con gammaglobulina hiperinmune. La biopsia de piel mostró una dermatitis de interfase. Figura N°4. Paciente evoluciona favorablemente sale de la ventilación mecánica y sus lesiones eritematosas disminuyen notablemente. Figura N°1 (C y D).



**Figura N°3. Tomografía: Se evidencia un patrón intersticial compatible con neumonitis.**

## DISCUSION

El Síndrome de DRESS es una reacción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos que se desarrollan como una forma de reacción adversa severa por fármacos. La incidencia estimada de este síndrome oscila entre 1 en 1000 a 1 en 10 000 pacientes expuestos a drogas. El acrónimo designado por Bocquet y colaboradores es descrito como un síndrome potencialmente mortal, incluye una erupción cutánea grave, fiebre, alteraciones hematológicas (eosinofilia o linfocitos atípicos) y afectación de órganos internos. Otras características incluyen el tiempo de aparición, por lo general 2-6 semanas después del inicio de la droga, así como la persistencia o empeoramiento a pesar de la interrupción del medicamento relacionado con la reacción<sup>(1)</sup>.



**Figura N°4.** Infiltrado linfoide de interfase focal con degeneración vascular de queratinocitos basales con exocitosis de linfocitos, histiocitos y extravascular de hematíes. Compatible con dermatitis de interfase.

Diferentes mecanismos han sido implicados en su desarrollo, incluyendo acetilación lenta, defectos en la desintoxicación hepática que conducen a la formación de metabolitos reactivos y desarrollo de una respuesta inmunológica; se describe la reactivación del virus herpes, incluyéndose el virus de Epstein-Barr y

virus del herpes humano (HHV) -6; incluso la detección de la reactivación del HHV-6 ha sido propuesta como un marcador de diagnóstico para DRESS<sup>(2)</sup>. En una revisión sistemática de los casos reportados de síndrome de DRESS, con un total de 172 casos desde 1997 al 2009, se encontró que la carbamazepina, alopurinol, sulfasalazina, fenobarbital, lamotrigina, y nevirapina fueron los fármacos que con mayor frecuencia se asociaron a enfermedad<sup>(1)</sup>. Revisándose la base de datos de Pubmed se encontró 4 reportes, cada uno describe un caso de síndrome de DRESS secundario a tratamiento antituberculoso; se describen como manifestaciones a la fiebre, eritrodermia generalizada, prurito, linfoadenopatía, eosinofilia e incremento de las transaminasas; tres de ellos siendo tratados por TBC pulmonar y uno por TBC pleural; la clínica del síndrome de DRESS se manifestó de 2 a 9 semanas después del inicio del tratamiento<sup>(3-6)</sup>. En nuestro paciente el inicio de la sintomatología se manifestó a las 3 semanas de haber iniciado el tratamiento antituberculoso, se caracterizó por prurito a lo que se agregó eritrodermia generalizada, las transaminasas se encontraron incrementadas, así como en el hemograma se halló eosinofilia. La elevación de las transaminasas se atribuyó inicialmente al tratamiento con isoniacida y rifampicina. La aparición de deposiciones líquidas y eosinofilia obligó a buscar parásitos intestinales, sin embargo solo se hallaron trofozoitos de entamoeba histolítica.

En el Síndrome de DRESS, el hígado es el órgano que con mayor frecuencia se afecta, se considera compromiso hepático cuando existe incremento en las transaminasas de 9 a 10 veces por encima de su valor normal o en caso de evidenciarse hepatomegalia<sup>(1)</sup>. La afectación pulmonar es menos frecuente, Caoucob y Col. de los 172 casos descritos en solo 5 encontraron compromiso pulmonar<sup>(1)</sup>. En nuestro paciente, al presentar compromiso intersticial pulmonar se pensó en una vasculitis o una colagenopatía, sin embargo nuestros marcadores inmunológicos resultaron negativos.

Ninguno de los casos descritos en PubMed presentó compromiso pulmonar<sup>(3-6)</sup>, siendo nuestro reporte el primer caso descrito de Síndrome de DRESS secundario a tratamiento antituberculoso con afectación hepática y pulmonar.

El resultado de la biopsia de piel realizada y descrito como una dermatitis de interfase coincide con un cuadro de una reacción medicamentosa, considerándose que debe incluirse dentro del diagnóstico diferencial al linfoma cutáneo, descartado a través de este estudio.

Finalmente el tratamiento del Síndrome de DRESS se basa en la corticoterapia y en algunos casos inmunoglobulina<sup>(1)</sup>. Nuestro paciente recibió pulsos de

metilprednisolona e inmunoglobulina como tratamiento fundamental, la evolución fue favorable con remisión de la eritrodermia generalizada y mejoría del compromiso sistémico.

**Conflictos de interés:** Los autores niegan conflictos de interés.

**Financiamiento:** Autofinanciado.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cacoub P, Musette P, Descamps V, Meyer O, Speirs C, Finzi L, et al. The DRESS Syndrome: A Literature Review. *Am J Med.* 1 de julio de 2011;124(7):588-97.
2. Wang F, He D, Tang X, Zhang X. Chemokine expression in diverse nonimmediate drug hypersensitivity reactions: focus on thymus activation-regulated chemokine, cutaneous T-cell-attracting chemokine, and interleukin-10. *Ann Allergy Asthma Immunol* [Internet]. [citado 21 de junio de 2014];0(0). Recuperado a partir de: <http://www.annallergy.org/article/S1081120614003056/abstract>
3. Iwamoto S, Suzuki T, Sutani A, Kuraki T, Isobe T. [A case of atypical drug-induced hypersensitivity syndrome caused by isoniazid]. *Kekkaku.* diciembre de 2012;87(12):777-82.
4. Katsube O, Anzai M, Nomura Y, Ikeda N, Takizawa H, Kikkawa Y, et al. [A case of drug-induced hypersensitivity syndrome caused by levofloxacin used for treating pulmonary tuberculosis]. *Kekkaku.* febrero de 2014;89(2):51-6.
5. Bopaka RG, El Khattabi W, Afif H, Aichane A, Bouayad Z. [The «DRESS» syndrome in antituberculosis drugs]. *Rev Pneumol Clin.* junio de 2014;70(3):185-8.
6. Kaswala DH. Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms Syndrome Due to Anti-TB Medication. *J Fam Med Prim Care.* enero de 2013;2(1):83-5.
7. Prados-Castaño M, Piñero-Saavedra M, Leguísamo-Milla S, Ortega-Camarero M, Vega-Rioja A. DRESS syndrome induced by meropenem. *Allergol Immunopathol (Madr).* 11 de abril de 2014.

### Correspondencia

Edwin-Mateo Quispe Bellido.

Correo: [matus\\_14\\_5@outlook.com](mailto:matus_14_5@outlook.com)

### Revisión de pares

Recibido: 14/01/2015

Aceptado: 20/03/2016