

Síndrome de DRESS inducido por minociclina en paciente de 15 años. Reporte de caso

Dress syndrome induced by minocycline in a 15-year-old patient. Clinical case.

Julio C. Izaguirre Peralta,¹ César Alas Pineda,¹ Ericka C. Rodríguez Cruz,¹ Angie G Mass Cruz,¹ Lilian María Oliva Cáceres²

Resumen

ANTECEDENTES: El Síndrome de Reacción a Drogas con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS) es una reacción adversa a medicamentos, potencialmente mortal en un 10% de los casos.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 15 años que acude a la emergencia de pediatría con historia clínica de exantema morbiliforme y pruriginoso en cara y cuello de 9 días de evolución, extendiéndose a tórax y extremidades, acompañado de fiebre de 38,0°C de 1 día de evolución. Paciente con antecedentes patológicos de atopia y acné vulgar, tratado con minociclina. Al ingreso el hemograma reportó leucocitos de 16,900 células/ml, eosinófilos 18.2%, neutrófilos 6.2%. La química sanguínea reveló: creatinina de 1.92 mg/dl, TSGO de 45 U/L, TSGP 287 U/L, PCR: 62.8 mg/L y VES de 21 mm/h. Se decidió su ingreso a unidad de cuidados intensivos pediátricos, ya que cumplió con 7 puntos de RegiSCAR.

CONCLUSIÓN: El síndrome de DRESS es una reacción severa y potencialmente mortal, su diagnóstico es un reto por su heterogeneidad y variabilidad clínica. Debe tomarse en consideración luego de un interrogatorio detallado que arroje el uso de fármacos sospechosos previo al inicio de la sintomatología, aunque que su incidencia no está del todo descrita.

PALABRAS CLAVE: eosinofilia, síndrome de hipersensibilidad a medicamentos, exantema, minociclina, hipersensibilidad.

Abstract

BACKGROUND: Drug Reaction Syndrome with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) is an adverse drug reaction, being life-threatening in 10% of cases.

CLINICAL CASE: 15-year-old male patient attended the pediatric emergency department with a clinical history of morbilliform and pruritic exanthema on the face and neck of 9 days of evolution, extending to the thorax and extremities, accompanied by fever of 38.0°C of 1 day of evolution. The patient had a history of atopy and acne vulgaris, treated with minocycline. On admission the hemogram showed leukocytes 16,900 cells/ml, eosinophils 18.2%, neutrophils 6.2%. Blood chemistry revealed: creatinine 1.92 mg/dl, TSGO 45 U/L, TSGP 287 U/L, CRP: 62.8 mg/L and ESR 21 mm/h. It was decided to admit him to the pediatric intensive care unit, since he complies with 7 RegiSCAR points.

CONCLUSION: DRESS syndrome is a severe and potentially fatal reaction; its diagnosis is a challenge due to its heterogeneity and clinical variability. It should be taken into consideration after a detailed interrogation that yields the use of suspicious drugs prior to the onset of symptoms, even though its incidence has not been fully described.

KEYWORDS: eosinophilia, drug hypersensitivity syndrome, exanthema, minocycline, hypersensitivity.

¹ Facultad de Medicina y Cirugía, Universidad Católica de Honduras – Campus San Pedro y San Pablo, San Pedro Sula, Cortés, Honduras.

² Escuela Universitaria de las Ciencias de la Salud, Universidad Nacional Autónoma de Honduras - Valle de Sula, San Pedro Sula, Cortés, Honduras.

Recibido: 19 de septiembre de 2022

Aceptado: 13 de noviembre de 2023

Correspondencia

César Ulises Alas Pineda
cesar_alas10@hotmail.com

Este artículo debe citarse como: Izaguirre-Peralta JC, Alas-Pineda C, Rodríguez-Cruz EC, Mass-Cruz AG, Oliva-Cáceres LM. Síndrome de DRESS inducido por minociclina en paciente de 15 años. Reporte de caso. Acta Pediatr Méx 2024; 45 (2): 123-128.

ANTECEDENTES

El síndrome de reacción a drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS – por sus siglas en inglés – “*Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*”) es un síndrome poco frecuente, pero extremadamente mortal. Se considera una reacción adversa de hipersensibilidad a ciertos fármacos, presentando fiebre, exantema maculopapular, anormalidades hematológicas (eosinofilia, linfocitos atípicos) y compromiso de órganos internos.¹ Los datos de incidencia de DRESS son escasos, de acuerdo con Prylinska M. et al.² se reporta una incidencia entre 1/1.000 y 1/10.000 pacientes, aunque esta frecuencia puede ser mayor.

La etiología se relaciona al principio activo de los anticonvulsivantes, antibióticos, antihistamínicos e inhibidores de oxidasa de xantina, encabezando en las familias de estos medicamentos a la carbamazepina (27% de los casos), alopurinol (11-18%), dapsona (12%), lamotrigina (6%), fenobarbital (6%), fenitoína (4%), minociclina (2%).^{3,4} Clínicamente los síntomas se pueden presentar dentro de 2 meses posteriores al uso del fármaco, sin embargo, las manifestaciones pueden llegar a aparecer 2 semanas luego de la exposición.^{2,5}

En la actualidad, el diagnóstico se basa en la identificación de los signos, síntomas y exámenes de laboratorio para aplicarlos en una serie de parámetros que conforman el Registry of Severe Cutaneous Adverse Reactions (*RegiSCAR*, por sus siglas en inglés) para excluir o confirmar DRESS.⁶ No existe una guía específica en el tratamiento, dentro de las recomendaciones, se inicia por retirar el fármaco causal al identificarlo, mejorando el pronóstico del paciente, seguido de tratamiento sintomático que incluye esteroides tópicos, antihistamínicos y corticoesteroides sistémicos si no hay mayor compromiso a nivel visceral.³

Este caso presenta a un paciente masculino en edad pediátrica, diagnosticado con síndrome

de DRESS, por uso de minociclina; como tratamiento antibiótico para acné. La finalidad de este manuscrito es resaltar la importancia en la identificación de forma temprana de las manifestaciones que se presentan en edades pediátricas y a su vez poder brindar un tratamiento oportuno en un tiempo óptimo.

CASO CLÍNICO

Adolescente masculino de 15 años, que acude a la emergencia de pediatría, con historia de exantema morbiliforme y pruriginoso en cara y cuello de 9 días de evolución, que posteriormente se extendió a tórax y extremidades, respetando palmas y plantas, acompañado de angioedema facial y fiebre cuantificada de 38°C de 1 día de evolución, atenuada con paracetamol y medios físicos. Paciente con antecedentes patológicos personales de atopia y acné vulgar, tratado con minociclina hace aproximadamente 11 días, la sintomatología inicial se desencadena 3-4 días posterior al inicio del uso del fármaco.

Al examen físico, el paciente se encontró en mal estado general, frecuencia cardiaca de 120 latidos por minuto, temperatura de 38,7°C, con presión arterial 110/70 mmHg, frecuencia respiratoria de 15 por minuto, Glasgow 15/15, corazón rítmico, R1 y R2 de buen tono e intensidad, sin presencia de arritmias o de soplos audibles. Tórax simétrico con adecuada expansibilidad, a la auscultación pulmonar se presenta murmullo vesicular en todos los campos pulmonares, sin signos de dificultad respiratoria y sin ruidos patológicos. A la exploración abdominal se presenta dolor difuso a la palpación superficial y profunda. En cara, tronco y extremidades superiores se observa erupción cutánea morbiliforme, eritematosa y pruriginosa, sin otros hallazgos patológicos. **Figura 1**

Al ingreso el hemograma reportaba leucocitos de 16,900 células/ml, eosinófilos 18.2%, neutrófilos



Figura 1. Paciente con lesiones maculopapulares en cara y cuello, acompañado de edema facial (A). Exantema maculopapular eritematoso generalizado en más del 50% de superficie corporal (B) Cuello, tórax y abdomen (C) Espalda y extremidades superiores.

6.2%. La química sanguínea reveló: creatinina de 1.92 mg/dl, TSGO de 45 U/L, TSGP 287 U/L, Fosfatasa alcalina de 71 U/L, PCR: 62.8 mg/L y VES de 21 mm/h. Se realizan pruebas serológicas para hepatitis B, C y dengue, presentando un resultado negativo. Se solicita pruebas serológicas contra virus del herpes simple, así como biopsia de piel para la evaluación de otras causas potenciales de la sintomatología;^{7,8} sin embargo, no fue posible realizarlo por falta de disponibilidad institucional. **Cuadro 1**

Se decidió ingresar a la unidad de cuidados intensivos pediátricos, por presentar compromiso de órganos internos, fiebre $>38^{\circ}\text{C}$, eosinofilia 18.2%, exantema en $>50\%$ de la superficie corporal, exantema sugerente y estudios alternativos negativos; cumpliendo con 6 puntos de RegiSCAR, para un diagnóstico definitivo de Síndrome de DRESS. **Cuadro 2**

El tratamiento inició con pulsos de metilprednisolona de 250 mg IV c/día, fexofenadina 120 mg VO c/12h, loción emolientes y antipiréticos, por tres días, en cuidados intensivos. Se evidenció mejoría clínica significativo del exantema, los exámenes de laboratorio reportaron creatinina de 1.72 mg/dl, TSGO de 31 U/L, TGSP de 113 U/L, PCR 14.3 mg/L y hemograma sin anormalidades. Debido a que la evolución clínica y exámenes de laboratorio fue satisfactoria, el paciente fue trasladado a la sala general de pediatría, para continuar manejo con deflazacort 30 mg VO c/día, fexofenadina 120 mg VO c/12h, antipiréticos y lociones emolientes.

Se indicó un ecocardiograma transtorácico, para investigar miocarditis, reportando un corazón en situación normal con FEVI de 66%, cavidades cardiacas con dimensiones normales, sin presencia de cortocircuitos intracardiacos ni datos sugestivos de miocarditis o pericarditis. Asimismo, se solicitó un monitoreo Holter cardiaco de 24 h, sin mostrar alteraciones evidentes.

Al quinto día, el paciente presentaba buen estado general, hemodinamicamente estable, afebril, con evidente disminución en las lesiones cutáneas y exámenes de laboratorio de seguimiento que reportaban: TSGO 28 U/L, TSGP 66 U/L, creatinina de 1.3 mg/dl y PCR 8. Fue egresado con tratamiento oral, con esteroides por 5 días (Deflazacort 30 mg VO c/día), antihistamínicos y lociones emolientes, con seguimiento en la consulta externa de dermatología para valorar retiro progresivo de los esteroides.

DISCUSIÓN

El síndrome de DRESS fue descrito por primera vez en 1996, por Bocquet et al.² como una enfermedad aguda con eosinofilia y síntomas cutáneos, se considera una patología severa, que afecta a nivel local y sistémico debido a una reacción de hipersensibilidad a distintos fármacos.

Cuadro 1. Resultados de exámenes de laboratorio durante la hospitalización

| Exámenes de laboratorio | Valores de referencia | Resultados | | | | |
|-------------------------|------------------------------|-------------------------|---|------|---|-----|
| | | Días de Hospitalización | | | | |
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Glóbulos blancos | 4.5-10.5 10 ³ /uL | 11.3 | - | 10.3 | - | - |
| Linfocitos | 20.0-45.0% | 21.4 | - | 3.0 | - | - |
| Eosinófilos | 1.4-4.0% | 18.2 | - | - | - | - |
| Hemoglobina | 12.5-15.0g/dl | 15 | - | 16.5 | - | - |
| Plaquetas | 150-500 10 ³ /uL | 196 | - | 324 | - | - |
| VES | 15mm/h | 21 | - | - | - | - |
| PCR | <10.0mg/dl | 62.9 | - | 14.3 | - | 8 |
| TGO | Hasta 50 U/L | 40 | - | 31 | - | 28 |
| TGP | Hasta 50 U/L | 253 | - | 113 | - | 66 |
| Cr | 0.70-1.20mg/dl | 1.92 | - | 1.72 | - | 1.3 |
| FAL | 82-331U/L | 71 | - | - | - | - |
| Serología de Dengue | - | Negativo | - | - | - | - |
| Serología VHB y VHC | - | Negativa | - | - | - | - |

PCR, proteína C reactiva; VES, velocidad de eritrosedimentación; TGO, transaminasa glutámica oxalacética; TGP transaminasa glutámico-pirúvica; Cr, creatinina sérica; FA, fosfatasa alcalina; VHB/C virus de la hepatitis B y C.

Cuadro 2. Score de RegiSCAR para el diagnóstico de DRESS

| Parámetro | No | Si | Desconoce |
|---|------|----|-----------|
| Fiebre (> 38.5°C) | (-1) | 0 | (-1) |
| Adenopatías (En ≥2 sitios o >1 cm) | 0 | 1 | 0 |
| Eosinofilia | | | |
| ...700-1499 o 10-19.99% | | 1 | |
| ...≥1500 o ≥ 20% | | 2 | |
| Linfocitos atípicos | 0 | 1 | 0 |
| Exantema ≥ 50% de superficie corporal | 0 | 1 | 0 |
| Exantema sugerente (≥ 2 de edema facial, púrpura o descamación) | 0 | 1 | 0 |
| Biopsia de piel sugerente de diagnóstico alternativo | 0 | -1 | 0 |
| Compromiso de órganos internos | | | |
| ...1 | 0 | 1 | 0 |
| ...≥ 2 | | 2 | |
| Duración de la enfermedad ≥ 15 días | (-2) | 0 | |
| Estudios de causa alternativa (≥ 3 estudios realizados y negativos) Hemo-cultivos, ANA, virus hepatitis | 0 | 1 | 0 |
| Puntaje total: <2 excluye, 2-3 posible, 4-5 probable, ≥ 6 definitivo. | | | |

Nota. La tabla representa los criterios de RegiSCAR para el diagnóstico de DRESS. Tomada de la Spanish guidelines for diagnosis, management, treatment, and prevention of dress syndrome (1).

Presenta una tasa de mortalidad, del 10% en la población en general y cifras menores en edad pediátrica que oscila entre 5.4-10%.^{3,7} Siendo este caso sobresaliente, por la poca incidencia que se presenta en edades pediátricas.

Los anticonvulsivantes, se conocen como el principal grupo de fármacos causantes de DRESS, sin embargo, se debe tener en cuenta el uso de antibióticos y no necesariamente un uso prolongado.⁸ Luego de la exposición a un fármaco causante, las manifestaciones pueden incluir fiebre y erupciones cutáneas (siendo los primeros signos en manifestarse), anormalidades hematológicas, linfadenopatía e incluso afectación de uno o varios órganos; ocasionando una alta tasa de mortalidad.⁹ El órgano mayormente afectado es el hígado, provocando de esta forma elevaciones de la bioquímica hepática.¹⁰ se debe tener en cuenta el síndrome de DRESS cuando se presente un exantema, que compromete más del 50% de la superficie corporal, en conjunto con edema facial, purpura y descamación.⁷

La patogenia, se asocia a la acumulación de metabolitos tóxicos, provenientes de fármacos, debido a diversas deficiencias enzimáticas. Un factor importante es la activación de células T, inducida por una cascada inflamatoria. Las células CD4+ y CD8, ocasionan la liberación de citoquinas tipo 2, con la siguiente producción de interleucina-5 (IL-5), IL-4, IL-13, IL-17 e IL-25, provocando así la activación de eosinofilia, característica principal en el síndrome de DRESS.⁹⁻¹¹

En el presente caso, la minociclina es el fármaco utilizado por el paciente, éste afecta solamente al 2% de la población pediátrica de 7 años.³ Para el diagnóstico, nos podemos apoyar de la herramienta creada por el grupo europeo de reacciones cutáneas a drogas, quienes redactaron la escala de RegiSCAR, este es un método ampliamente aceptado, cuenta con criterios tanto clínicos, como exámenes de laboratorio

para establecer o descartar el diagnóstico, un puntaje de 6 o superior a este es considerado un diagnóstico definitivo.¹ El paciente sumaba un total de 6 puntos en la escala de RegiSCAR, siendo un diagnóstico definitivo de DRESS. Para esclarecer mejor el diagnóstico; se indica realizar pruebas serológicas, contra virus del herpes simple, así como biopsia de piel;¹⁰ sin embargo, no fue posible realizarlo en nuestro paciente por falta de disponibilidad institucional.

Con respecto al tratamiento del síndrome de DRESS está indicado como medida inicial el retiro de los fármacos sospechosos, la mayoría de los pacientes muestran una mejoría clínica. Sin embargo, en los casos persistentes, a pesar del retiro del fármaco causal, está indicado el uso de esteroides sistémicos; por vía intravenosa a dosis altas, junto con tratamiento médico de soporte con terapia hidroelectrolítica, antihistamínicos, antipiréticos y cremas emolientes.¹⁰ El tratamiento de elección en este paciente fue el uso de pulsos de metilprednisolona 250 mg IV c/día, fexofenadina 120 mg VO c/12h por un periodo de 3 días, seguido por esteroides vía oral por 7 días, junto con el uso de antihistamínicos y cremas emolientes, mostrando mejoría clínica de las lesiones y de los marcadores en los exámenes de laboratorio.

En casos graves, donde la vida esté en peligro, o se reporte resistencia al tratamiento con esteroides, está indicado el uso de otros inmunosupresores, como ser la ciclosporina, ciclofosfamida, micofenolato de mofetilo e incluso inmunoglobulina intravenosa y la plasmaféresis.⁵

En la actualidad se conoce la importancia del papel de las interleucinas, especialmente de la IL-5, en el síndrome de DRESS, múltiples estudios en los últimos años, han destacado el bloqueo de IL-5 o del receptor de IL-5, como una terapia eficaz; especialmente cuando se observa resistencia al tratamiento tradicional, entre los medicamentos utilizados se encuentra

mepolizumab, benralizumab y reslizumab, destacando una mejoría clínica evidente posterior a su uso.^{11,12}

El pronóstico de los pacientes dependerá del diagnóstico temprano y tratamiento oportuno, para evitar las secuelas a largo plazo, entre las cuales se mencionan: falla renal, enfermedades autoinmunes (diabetes mellitus tipo 1, enfermedades tiroideas autoinmunes, LES, esclerosis múltiple, anemia hemolítica).³

Es esencial la vigilancia periódica de los pacientes, posterior a su egreso. El seguimiento de los pacientes, se puede realizar por consulta externa; en visitas mensuales de los 2 a 6 meses y luego a los 12 meses, con el objetivo de identificar cualquier posible secuela y dar un manejo oportuno.³

CONCLUSIÓN

El síndrome de DRESS es una reacción severa, potencialmente mortal, su diagnóstico es un reto para los clínicos dado por su heterogeneidad y variabilidad clínica. Es importante establecer el diagnóstico de forma rápida y temprana para poder así iniciar un tratamiento oportuno y evitar un compromiso sistémico que desencadene un mal pronóstico en el paciente.

REFERENCIAS

1. Cabañas R, Ramírez E, Sendagorta E, Alamar R, Barranco R, Blanca-López N, et al. Spanish guidelines for diagnosis, management, treatment, and prevention of dress syndrome. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*. 2020;30(4):229–53. DOI: 10.18176/jiaci.0480
2. Prylińska M, Dworakowska-Kicińska M, Krogulska A. Dress syndrome in 7-year-old male child - Case report. *Journal of Mother and Child*. 2021 Jan 12;24(3):45–8. DOI: 10.34763/jmotherandchild.20202403.2019.d-20-00006
3. Mori F, Caffarelli C, Caimmi S, Bottau P, Liotti L, Franceschini F, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) in children. Vol. 90, *Acta Biomedica*. Mattioli 1885; 2019. p. 66–79. DOI: 10.23750/abm.v90i3-S.8167
4. Gómez M, Morales T, Ugalde O. Síndrome de DRESS : abordaje diagnóstico y terapéutico. *Revista Medica Sinergia*. 2019;4(6):60–72. DOI: 10.31434/rms.v4i6.244
5. Marcus N, Smuel K, Almog M, Prais D, Straussberg R, Landau D, et al. Successful Intravenous Immunoglobulin Treatment in Pediatric Severe DRESS Syndrome. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2018 Jul 1;6(4):1238–42. DOI: 10.1016/j.jaip.2017.10.016
6. Guerrero Gómez DA, París Zorro S, Aponte Barrios W, Carrillo Bayona JA. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) with severe and atypical lung involvement. *Radiology Case Reports*. 2020 Nov 1;15(11):2178–82. DOI: 10.1016/j.radcr.2020.08.037
7. Silva-Feistner Marcos, Ortiz Elena, Rojas-Lechuga María Jesús, Muñoz Daniel. Síndrome de sensibilidad a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos en pediatría: Caso clínico. *Rev. chil. pediatr.* [Internet]. 2017 [citado 2022 Jul 25]; 88(1): 158-163. DOI: 10.1016/j.rchipe.2016.05.010.
8. Tomani M, Caridi C, Tatarina-Nulman O, Charlot C, Narula P. Complicated drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (Dress) syndrome history in a 14-year-old. *American Journal of Case Reports*. 2021;22(1):1-7. DOI: 10.12659/AJCR.927951
9. Myers CM, Miller JJ, Davis W. Allopurinol-Induced Drug Reaction With Eosinophilia and Systemic Symptoms. *Advanced Emergency Nursing Journal*. 2020;42(2):108–18. DOI: 10.1097/TME.000000000000298
10. Hakim C, Melitas C, Nguyen E, Ngo K. Atypical Manifestation of DRESS Syndrome. *Case Reports in Gastrointestinal Medicine*. 2020; 2020:1–3. DOI: 10.1155/2020/6863582
11. Gschwend, A., Helbling, A., Feldmeyer, L. et al. Treatment with IL5-/IL-5 receptor antagonists in drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). *Allergo J Int* (2022). DOI: 10.1007/s40629-022-00224-7
12. Rubin L, Talmon A, Ribak Y, Kessler A, Martin Y, Haran TK, et al. 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