

Síndrome de reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos inducido por metildopa

Methyldopa-induced drug reaction syndrome with eosinophilia and systemic symptoms

Eglis Ceballos Rodríguez^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-4696-8079>

Juan Miguel Báez López¹ <https://orcid.org/0000-0003-1799-0736>

Iglermys Figueroa García¹ <https://orcid.org/0000-0001-9201-5960>

¹Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”. La Habana, Cuba.

* Autor para la correspondencia: jbaezlp@infomed.sld.cu

RESUMEN

El síndrome de reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos es una reacción farmacológica idiosincrásica poco frecuente y potencialmente mortal. Se presenta con exantema extenso, fiebre, linfadenopatía, alteraciones hematológicas (eosinofilia y / o linfocitosis atípica) y afectación de órganos internos. Se ha descrito en asociación con más de 50 fármacos. Hasta donde se conoce, la metildopa no se encuentra dentro de ese grupo y en Cuba no se ha informado como causa de este síndrome en la literatura. Se describe un caso raro del síndrome de reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos en una mujer sometida a tratamiento con metildopa para hipertensión arterial, con importante mejoría con el tratamiento. Dado su uso generalizado, la naturaleza potencialmente mortal del síndrome y el curso temporal comúnmente retrasado en el establecimiento del diagnóstico, aunque es poco común, la metildopa puede ser una causa de este síndrome.

Palabras clave: eosinofilia; exantema; linfadenopatía; reacción farmacológica.

ABSTRACT

Drug reaction syndrome with eosinophilia and systemic symptoms is a rare, life-threatening idiosyncratic drug reaction. It presents with extensive rash, fever, lymphadenopathy, hematological abnormalities (eosinophilia and/or atypical lymphocytosis) and involvement of internal organs. It has been described in association with more than 50 drugs. As far as it is known, methyldopa is not within this group and, in Cuba, it has not been reported as a cause of this syndrome in the literature. A rare case of drug reaction syndrome with eosinophilia and systemic symptoms is described in a woman undergoing treatment with methyldopa for arterial hypertension, with significant improvement with treatment. Given its widespread use, the life-threatening nature of the syndrome, and the common delay in establishing the diagnosis, methyldopa may be a cause of this syndrome, although it is rare.

Keywords: eosinophilia; exanthema; lymphadenopathy; drug reaction.

Recibido: 09/05/2021

Aceptado: 17/05/2021

Introducción

El síndrome de reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), también conocido como síndrome de hipersensibilidad inducida por fármacos, es una reacción farmacológica idiosincrásica grave.⁽¹⁾

La prevalencia estimada del síndrome varía de 1 en 1,000 a 1 en 10,000 exposiciones a drogas, y se ha estimado que la mortalidad es de hasta el 10 %.⁽²⁾

La incidencia en Cuba del síndrome de DRESS se desconoce. Uno de sus antecedentes corresponde al caso presentado por *González* y otros,⁽³⁾ de un paciente masculino de 69 años, en Villa Clara, donde el fármaco desencadenante fue el alopurinol.

Su etiopatogenia se ha relacionado con alteraciones inmunológicas, defectos en los procesos de detoxificación con formación de metabolitos reactivos, reactivación del virus herpes humano 6 y alteraciones genéticas.⁽⁴⁾

Este síndrome se distingue por la triada clínica de fiebre, exantema y afectación multiorgánica.⁽⁵⁾

Los diversos factores de riesgo informados incluyen infección viral, algunos alelos de antígenos leucocitarios humanos específicos del fármaco, polimedicación y polimorfismos enzimáticos en genes que codifican enzimas metabolizadoras de fármacos, como la enzima citocromo P 450 y fenotipo N-acetilador lento.⁽⁶⁾

El largo período de latencia y su patrón clínico variable de presentación le han valido el apodo de “el gran imitador”, con retrasos en el diagnóstico que conducen a una mayor morbilidad y mortalidad.⁽⁷⁾

En este caso, se consideró síndrome de DRESS dada la causalidad y efecto en aparición de lesiones cutáneas agudas, febrículas, leucocitosis y compromiso hepático inducido por metildopa. Por lo que es de interés clínico, y de importancia diagnóstica, ya que esto impacta en pronóstico y mortalidad.

Presentación del caso

Mujer de 81 años, con antecedentes de hipertensión arterial de más de 35 años de evolución, la cual se le indicó tratamiento con metildopa y dos meses después comienza a presentar prurito generalizado acompañado de lesiones en piel, fiebre, cefalea y malestar general. Inicialmente este cuadro es interpretado en su área de salud como una escabiosis y al usar tratamiento con permetrina (crema) y vaselina azufrada empeoran las lesiones. Es vista en consulta de alergología, donde se constata la presencia de múltiples lesiones de piel (fig.), acompañado fiebre de 38,5 °C, un murmullo vesicular globalmente disminuido, sin estertores, adenopatías cervicales y submandibulares bilaterales y axilar derecha de más menos 2 a 3 cm, movibles, no dolorosas, no adheridas a planos profundo, hepatomegalia (hígado que rebasaba aproximadamente 2-3 cm el reborde costal) y edema moderado, normotérmico y de fácil godet en 2/3 tercios de ambos miembros inferiores.



Fig - A, B y C (lesiones exantemáticas maculopapulares confluentes localizadas en tronco y miembros superiores), **D** (lesiones eritemato-escamosas en cuero cabelludo y frente), **E** (lesiones edematosas, exudativas y vesiculosas en miembros inferiores), **F** (lesiones costrosas, liquenificadas en palmas de ambas manos).

Los resultados de laboratorio mostraron: hemoglobina 92 g/L, leucocitos $21,3 \times 10^9/L$, eosinófilos $8,6 \times 10^9/L$, linfocitos $5,6 \times 10^9/L$, TGP 74 U/L, TGO 89 U/L, fosfatasa alcalina 195 U/L, triglicéridos 2,66 mmol/L, velocidad de sedimentación globular: 66 mm/h. El ultrasonido abdominal (hígado con hepatomegalia ligera a expensa del lóbulo izquierdo con ligero aumento de ecogenicidad, sin lesiones focales y de aspecto homogéneo. Vesícula de paredes finas, sin litiasis. Ambos riñones de tamaño y posición normal. Vejiga de paredes finas, sin litiasis. No líquido libre en cavidad). Y la biopsia de piel (lesión superficial epidérmica focal, acantosis epidérmica con presencia de espongirosis, infiltrado inflamatorio moderado perivascular e intersticial en la dermis papilar y reticular superficial, predominantemente de eosinófilos y linfocitos. Dilatación vascular a nivel de la dermis. Ligero edema dérmico compatible con reacción de hipersensibilidad probablemente inducido por medicamento).

El resto de los exámenes indicados (coagulograma, lámina periférica, bilirrubina total, cituria, proteinuria de 24 h, urea, creatinina, ácido úrico, Rx de tórax, glicemia, colesterol, T3, T4, TSH, VDRL, VIH, Ags HB, proteína C reactiva, C3-C4, ANCA, ANA, IgG, IgM, IgA, exudado bacteriológico nasal y faríngeo, EKG, pruebas serológicas para virus Epstein Bar, citomegalovirus y virus de la hepatitis C) se recibieron con resultados negativos.

Los hallazgos clínicos y de laboratorio, junto con la fiebre asociada, exantema generalizado, eosinofilia, disfunción hepática y linfadenopatías, llevaron al diagnóstico de síndrome de DRESS. Se suspendió la metildopa inmediatamente y se inició la administración de prednisolona VO en pequeñas dosis (10mg/día) por su antecedente de hipertensión arterial, loratadina (10 mg/día) y crema de triamcinolona al 0,1 %. La evolución clínica, aunque lenta, fue favorable, con regresión progresiva de los síntomas hasta la total recuperación.

Discusión

La reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) se identificó por primera vez en la década de 1920 como una reacción farmacológica grave a un medicamento antiepiléptico, nirvanol.⁽⁸⁾ Aunque existe una larga lista de medicamentos que pueden estar implicados en DRESS, los principales fármacos son alopurinol, anticonvulsivos (fenobarbital, carbamazepina, fenitoína, lamotrigina y valproato de sodio), minociclina, sulfasalazina, disulfona, fluindiona, inhibidores de la bomba de protones y estroncio ranelato.⁽⁹⁾

No se describe asociación entre metildopa y este síndrome y hasta donde sabemos, este es el primer informe del síndrome DRESS inducido por metildopa en Cuba.

Por lo general, los signos y síntomas clínicos comienzan dentro de las dos a seis semanas posteriores a la ingesta del fármaco e incluyen fiebre que precede a diversas manifestaciones cutáneas y hallazgos sistémicos. Los hallazgos sistémicos más comunes involucran los sistemas linfático, hematológico y hepático, seguidos de los sistemas renal, pulmonar y cardíaco.⁽¹⁾

Peña Guevara y otros⁽¹⁰⁾ informaron un síndrome de DRESS en una paciente después de usar vancomicina, con exantema maculopapular, fiebre, leucocitosis, eosinofilia y compromiso hepático dado por elevación de las transaminasas, de forma muy similar a lo encontrado en esta paciente.

Igualmente, un caso pediátrico reportado por *Pereira* y otros⁽¹¹⁾ evidenció leucocitosis de 18 200 mm³ con eosinofilia del 9 %, transaminasas y bilirrubina elevadas después del uso de carbamazepina, pero a diferencia de este caso, no tuvo una respuesta adecuada al manejo con corticoides, por lo que fue necesario administrar inmunoglobulina G intravenosa en una dosis única de 1 g/kg.

Múltiples fueron las lesiones de piel observadas en esta paciente, en concordancia con la Guía Española de Diagnóstico, manejo, tratamiento y prevención del síndrome de DRESS, donde se describe que las manifestaciones dermatológicas suelen comenzar como una erupción morbiliforme que es ligeramente pruriginosa e involucra la cara, cuello, extremidades superiores y tronco, progresa hacia eritema difuso, confluyente e infiltrado. La erupción se puede volver edematosa e incluyen lesiones purpúricas, pústulas, e incluso vesículas o ampollas en determinados casos.⁽⁶⁾

Para DRESS, la eosinofilia es un criterio de diagnóstico y se encuentra en el 80 % de los pacientes. Tanto CD4 + como CD8+ Se cree que están involucradas en la producción de IL-5 antes del reclutamiento de eosinófilos. Los principales factores de DRESS que activan y reclutan eosinófilos son IL-5 y eotaxina.⁽¹²⁾

Aunque la afectación hepática es la manifestación visceral más común de los pacientes con DRESS, se presenta principalmente como lesión hepatocelular, a veces colestasis o ambas y, en raras ocasiones, hepatitis fulminante y muerte.⁽¹³⁾ En este caso, la elevación de las transaminasas y la hepatomegalia encontradas, evidenciaron el compromiso hepático, con rápida resolución después del tratamiento.

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.⁽¹⁰⁾ La histopatología de las lesiones cutáneas en el síndrome de

DRESS revela con mayor frecuencia un infiltrado linfocítico denso perivascular en la dermis papilar, con eosinófilos, linfocitos atípicos y espongiosis de la epidermis.⁽⁹⁾ Similares características se encontraron en la biopsia de esta paciente.

Se han establecido varios criterios para la identificación del síndrome DRESS. El Comité de investigación sobre reacciones adversas cutáneas graves (J-SCAR) y el registro europeo de reacciones adversas cutáneas graves (RegiSCAR) son los criterios de diagnóstico clínico más utilizados. RegiSCAR parece ser más preciso y completo, pero el J-SCAR consideró la reactivación viral como un criterio de diagnóstico en contraste con RegiSCAR.⁽¹⁴⁾

En este caso se obtuvo 6 puntos en RegiSCAR (reacción relacionada con medicamento, fiebre > 38 °C, erupción cutánea aguda, linfadenopatía, afectación hepática y anomalías en el recuento sanguíneo, incluidos leucocitosis y eosinofilia), lo que indicó un caso DRESS “definitivo”. Sin embargo, los criterios del grupo de consenso japonés lo caracterizaron como DRESS “atípico” debido a la falta de reactivación demostrada del HHV-6.

Se ha considerado que la repetición de la provocación con el fármaco infractor es el estándar de oro para diagnosticar las erupciones farmacológicas, pero en los casos sospechosos de DRESS, no debe utilizarse debido a la naturaleza potencialmente mortal de este síndrome.^(2,15) Se decidió no realizar esta prueba, se tuvo en cuenta la edad de la paciente y la posibilidad de replicar una reacción de hipersensibilidad aún más grave que pudiera comprometer su vida.

Los diagnósticos diferenciales del síndrome de DRESS incluyen otras farmacodermias graves, como: el síndrome de *Stevens-Johnson* o la necrólisis tóxica epidérmica, las cuales se caracterizan por la aparición de leucopenia y linfopenia, en contraste con la marcada eosinofilia y la presencia de linfocitos atípicos predominantes en el síndrome de DRESS.⁽³⁾

El desafío más importante en este síndrome es el reconocimiento temprano de la afección y la retirada inmediata del fármaco causante.

En pacientes sin afectación grave de órganos, los datos de observación no han mostrado ningún beneficio de los corticosteroides sistémicos en comparación con los tópicos de hecho, favorecen las terapias tópicas debido a las menores tasas de complicaciones. Se recomiendan los esteroides sistémicos para la afectación hepática o renal.⁽⁸⁾

La evolución de esta paciente, aunque requirió algunas semanas por las bajas dosis de esteroides usadas, fue muy favorable. También *Rangel-Betarte* y otros⁽⁵⁾ informaron sobre un paciente pediátrico con DRESS por carbamazepina y destacaron el largo tiempo de evolución que tuvo, con necesidad de tratamiento esteroideo prolongado. A diferencia del paciente presentado por *Escudero M* y otros⁽³⁾ el cual evolucionó tórpidamente y falleció a consecuencia de un shock séptico por *staphylococcus aureus*.

Se desconoce la prevalencia de secuelas. Las secuelas a largo plazo pueden ser insuficiencia renal, anemia crónica, enfermedades autoinmunes (enfermedad tiroidea autoinmune, diabetes mellitus tipo I, lupus eritematoso sistémico (LES), esclerosis sistémica, insuficiencia suprarrenal y anemia hemolítica autoinmune).⁽¹⁵⁾

Se presentó un caso de una paciente con síndrome de DRESS con afectación hepática, de la piel y del sistema hematológico causada por metildopa que respondió favorablemente a los esteroides sistémicos. DRESS puede poner en peligro la vida, por lo tanto, es importante reconocer que la metildopa, aunque raro, puede causar este síndrome. Una mayor conciencia

sobre la asociación entre DRESS y metildopa ayudará a diagnosticar de manera oportuna y evitar la morbilidad del diagnóstico tardío.

Referencias bibliográficas

1. De La Cruz AC, Ashraf S, Shrestha N, Saad M. Myocarditis and Drug Rash With Eosinophilia and Systemic Symptoms Syndrome: A Deadly Combination. *Cureus*. 2021. [acceso: 21/01/2021];13(2):e13496. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7990470/>
2. James J, Sammour YM, Virata AR, Nordin TA, Dumic I. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) Syndrome Secondary to Furosemide: Case Report and Review of Literature. *Am J Case Rep*. 2018 [acceso: 02/02/2021];19:163-10. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29440628/>
3. González Escudero M, Pérez Acosta ND, Roque Pérez L. Síndrome de DRESS secundario a alopurinol. *Medic Elect*. 2020 [acceso: 27/01/2021];4(2):4. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30432020000200430
4. Novo de Matos J, Redondo Sendino A, Pozo Teruel A, Redondo Sendino JI. Síndrome de DRESS simulando enfermedad por coronavirus 2019-NCoV. *Semergen*. 2021 [acceso: 18/04/2021];47(1):56-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7241394/>
5. Rangel-Betarte O, Acosta-Fonseca M, Flores-Hernández V. Síndrome de reacción por drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos. Presentación de un caso. *Rev Finlay*. 2019 [acceso: 14/03/2021];9(1):5. Disponible en: <http://www.revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/678/1741>
6. Cabañas R, Ramírez E, Sendagorta E, Alamar R, Barranco R, Blanca-López N. *et al*. Spanish Guide linesfor Diagnosis, Management, Treatment, and Prevention of DRESS Syndrome. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2020 [acceso:15/01/2021];30(4):229-53. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31932268/>
7. Taweeseedt PT, Nordstrom CW, Stoeckel J, Dumic I. Pulmonary Manifestations of Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) Syndrome: A Systematic Review. *Biomed Res Int*. 2019 [acceso: 02/05/2021]7863815. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31662996/>
8. Sharpe A, Mourad BM, Hardwick CJ, Reilly T, Dweck E, Bondarsky E. Oxacillin-Induced Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS). *Am J Case Rep*. 2019 [acceso:12/03/2021];20:345-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30877266/>
9. De A, Rajagopalan M, Sarda A, Das S, Biswas P. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms: An Update and Review of Recent Literature. *Indian J Dermatol*. 2018 [acceso: 05/04 2021]; 63(1): 30–40. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29527023/>

10. Peña Guevara A, Araque Villaquiran F, Sarmiento Calderón J, Peñaranda Ortega D, López B, Pérez Calvo C, *et al.* Síndrome de DRESS, Reacción Farmacológica Inducida por Vancomicina. Arch Med. 2021[acceso: 21/02/2021];17(1):2. Disponible en: <file:///C:/Users/Miguel/AppData/Local/Temp/sndrome-de-dress-reaccioacuten-farmacoloacutegica-inducida-por-vancomicina.pdf>
11. Pereira-Ospina R, Bejarano-Quintero AM, Suescún-Vargasc JM, Pinzón-Salamancac JY. Síndrome de sensibilidad a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos debido a la carbamazepina. Caso pediátrico. Arch Argent Pediatr. 2018 [acceso: 02/05/2021];116(3):e433-e436. Disponible en: <https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2018/v116n3a20.pdf>.
12. Musette P, Baptiste J. New Insights into Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms Pathophysiology. Front Med (Lausanne). 2017 [acceso: 26/01/2021];4:179. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29255708/>
13. Martínez-Cabriales SA, Shear NH, González-Moreno EI. Liver involvement in the drug reaction, eosinophilia, and systemic symptoms síndrome. World J Clin Cases. 2019 [acceso: 04/04/2021];7(6):705-16. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30968035/>
14. Sharifzadeh S, Mohammadpour AH, Tavanaee A, Elyasi S. Antibacterial antibiotic-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome: a literatura review. Eur J Clin Pharmacol. 2020 [acceso: 14/03/2021];6:1-15. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33025080/>
15. Mori F, Caffarelli C, Caimmi S, Bottau P, Liotti L, Franceschini F, *et al.* Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) in children. Acta Biomed. 2019 [acceso: 30/01/2021];90(Suppl 3):66-79. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30830064/>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.