

DRESS en paciente con toxoplasmosis y síndrome antisintetasa.

Sánchez-Jareño M¹, Bellón T^{2,3}, Fiandor A^{1,2}, Marques-Mejias MA¹, Entrala A¹, Cabañas R^{1,2,3}

¹ Servicio de Alergología, Hospital Universitario La Paz, IdiPAZ, Madrid.

² Instituto de investigación sanitaria, Hospital Universitario La Paz, IdiPAZ, Madrid.

³ Consorcio PIELenRed, Madrid, España.

*Corresponding author: Marta Sánchez-Jareño, Servicio de Alergología, Hospital Universitario La Paz, Paseo de la Castellana 261, 28046, Madrid, Spain. E-mail: martasanchezjare@gmail.com

Keywords: DRESS, TTL, SULFAMIDAS, TRIMETOPRIM, PIRIMETAMINA

Recibido 8 de diciembre, 2017 **Aceptado** 12 de febrero, 2018 **Publicado** 5 de marzo, 2018.

Copyright: © 2018 Author. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Editor: Alberto Borobia

Cite as: Sánchez-Jareño M, Bellón T, Fiandor A, Marques-Mejias MA, Entrala A, Cabañas R. DRESS en paciente con toxoplasmosis y síndrome antisintetasa. IBJ Clin Pharmacol 2018 1(1):e0011.

Funding: The authors declare no funding involved.

Competing Interests: The authors declare no conflicts of interest.

INTRODUCCIÓN

Se define como síndrome de DRESS a una reacción cutánea grave caracterizada por la aparición de erupción cutánea, adenopatías, fiebre, eosinofilia, leucocitosis y/o afectación orgánica a las 2-6 semanas de iniciar tratamiento con un fármaco.^{1,2} Con mayor frecuencia, los fármacos implicados son anticonvulsivantes, sulfamidas, alopurinol y antibióticos betalactámicos. En el caso de las sulfamidas, la incidencia de reacciones cutáneas en general es del orden de 3-5 casos de cada 100 personas expuestas.³ Presentamos un caso de síndrome de DRESS durante tratamiento con Sulfadiazina/Pirimetamina con reactivación posterior con Sulfametoxazol/Trimetoprim y exantema con Clindamicina asociada a Pirimetamina. Confirmada hipersensibilidad retardada a sulfadiazina, sulfametoxazol y Pirimetamina mediante TTL (test de transformación linfocitaria).

CASO CLÍNICO

Mujer de 46 años de edad con antecedentes de hipercolesterolemia, síndrome antisintetasa en tratamiento con IVIG (inmunoglobulina intravenosa) mensual y calcinosis sistémica en tratamiento con tiosulfato sódico intravenoso. Su tratamiento habitual además incluía Esomeprazol 1cp/24 horas, Cidine 1cp/? horas, Urbasón 8mg 1cp/24 horas, Tacrolimus 1mg 3cp/12 horas y Diltiazem 1cp/24 horas. Ingresó a cargo de Medicina Interna por cuadro de fiebre matutina de hasta 38°C de 3 meses de duración. Se realizó estudio de fiebre de origen desconocido con diagnóstico de cuadro febril medicamentoso por Tiosulfato sódico. Pese a la suspensión de la terapia con dicho fármaco persistió la fiebre por lo que se amplió estudio con biopsia de médula ósea donde se objetivó positividad para toxoplasmosis.

Se inició tratamiento con Pirimetamina 25mg/24 horas y Sulfadiazina 500mg/6 horas al tratarse de una paciente inmunodeprimida. Además, por mal control tensional durante el ingreso médico, se aumentó la dosis de Diltiazem a 120mg cada 12 horas. A las 48 horas de haber iniciado el tratamiento, presentó cuadro cutáneo exantemático pruriginoso en cara anterior del tórax y espalda. Fue diagnosticada de probable toxicodermia por aumento de dosis de Diltiazem y se pautó aplicación de corticoides tópicos sin cambios en el tratamiento. Dos días más tarde, con persistencia de cuadro cutáneo leve, se procedió al alta hospitalaria. A los siete días comenzó con empeoramiento de la clínica cutánea con exantema generalizado, prurito intenso y edema facial con fiebre de hasta 39,6°C por lo que acudió a urgencias. A su llegada, se observó en la exploración física máculas eritematosas pruriginosas generalizadas con angioedema facial, vesículas en encías y lengua y hepatoesplenomegalia difusa. Analíticamente destacaba Leucocitosis 12070 cel/mm³ (eosinófilos 200 cel/mm³), aspartato transaminasa (AST) 143 UI/L, alanina aminotransferasa (ALT) 62UI/L y gamma glutamil transpeptidasa (GGT) 45 UI/L, creatinina 3,15 mg/dL con un filtrado glomerular (CKD-EPI) 28 mL/mib/1,73m², hiponatremia marcada e insuficiencia respiratoria hipoxémica grave. Resto de la

analítica normal, incluyendo coagulación y bioquímica. Serología para virus hepatotropos negativa. Ingresó en la Unidad de Cuidados Intensivos por inestabilidad hemodinámica con afectación de varios órganos y sospecha de Síndrome Hemofagocítico. Fue valorada por el Servicio de Dermatología quienes recomendaron, ante posible diagnóstico de síndrome de DRESS, la suspensión de Sulfadiazina, Pirimetamina y Diltiazem además de inicio de corticoterapia sistémica a altas dosis (Metilprednisolona 40mg/12 horas). Tras 4 días, se modificó tratamiento para toxoplasmosis a Sulfametoxazol/trimetoprim y siendo trasladada a planta de Medicina Interna. Ante la mejoría clínica de las lesiones con descamación posterior de palmas y plantas, se procedió al alta médica con tratamiento domiciliario con Metilprednisolona 32mg/24 horas. Tres semanas después, estando en domicilio, presentó nuevo cuadro de empeoramiento de las lesiones cutáneas en tórax y miembros superiores e inferiores. Analíticamente mostró leucocitos 10760 cel/mm³ con eosinófilos 440 cel/mm³, AST 406 UI/L, ALT 306 UI/L, GGT 562 UIL, coagulación y bioquímica normales. Nueva valoración por parte de Dermatología puso de manifiesto una posible reagudización de probable DRESS por lo que se suspendió Sulfametoxazol/trimetoprim y se pautó tratamiento con Pirimetamina y Clindamicina además de añadir antihistamínicos y aumentar dosis de corticoides a 40mg/24 horas. A las 48 horas de esta nueva pauta, la paciente comenzó con fiebre de hasta 37,6°C, generalización del exantema y prurito intenso. Se suspendió tratamiento para toxoplasmosis y se inició corticoterapia sistémica. Las lesiones desaparecieron en 10 días siendo remitida a Alergología 4 semanas más tarde para estudio y alternativa para tratamiento de toxoplasmosis.

Tras realización de anamnesis alergológica y revisión del caso clínico, se confirmó diagnóstico de “DRESS probable” según la escala de Kardaun et al¹ con una puntuación de 4-5 puntos. Para el estudio de causalidad de solicitó Test de Transformación Linfocitaria (TTL) realizando previamente descenso paulatino de corticoterapia durante 6 semanas hasta dosis mínima de mantenimiento de Metilprednisolona 8mg/24 horas. Los resultados del TTL fueron positivos (Índice de estimulación (IE) >2) con sulfadiazina (IE 22,75, 100ug/ml), sulfametoxazol (IE 9,64, 100ug/ml), y en el límite de la positividad con pirimetamina (IE 2,99 concentración 25ug/ml), y clindamicina (IE 2,46, 10 ug/ml). Negativo para Diltiazem. El Servicio de Farmacología valoró la causalidad aplicando el algoritmo del sistema español de fármaco-vigilancia⁴ obteniendo una puntuación de 7 (probable causante) para la Sulfadiazina y Pirimetamina.

Ante la necesidad de terapia para la toxoplasmosis, se realizó estudio de tolerancia clínica a la Clindamicina. Se comprobó tolerancia inmediata y tardía a Clindamicina hasta dosis máxima de 300mg/24 horas. La paciente está siendo tratada en la actualidad de toxoplasmosis con Clindamicina, Claritromicina y Atovaquone con buena tolerancia.

DISCUSIÓN

El síndrome DRESS se clasifica dentro de las reacciones cutáneas graves por medicamentos. Su pronóstico se basa en el reconocimiento temprano del fármaco causante, la suspensión inmediata del mismo y la instauración de medidas de soporte vital, que garantizarán la supervivencia de los pacientes además de diferentes tratamientos inmunomoduladores propuestos como corticoterapia a altas dosis, ciclosporina o inmunoglobulinas intravenosas.^{5,6,7}

En algunas ocasiones, pese a la suspensión del fármaco, la clínica puede continuar empeorando. Es una patología grave que puede llegar a ser mortal en aproximadamente el 1,7-10% de los casos siendo la principal causa de muerte el fallo hepático. Su diagnóstico plantea un desafío debido a la presentación clínica muy variada de este síndrome, con aparición no simultánea de todos los signos y síntomas clínicos y analíticos y además de no contar con una prueba “Gold standard” sino con diferentes escalas diagnósticas propuestas por diferentes grupos.^{1,8}

Al tratarse de una reacción medicamentosa no inmediata, se ha planteado la utilidad en el diagnóstico etiológico del Test de Transformación Linfocitaria si bien es un método disponible en pocos centros y que requiere de una formación especializada para su realización. Se basa en la proliferación de los linfocitos memoria del paciente cuando son incubados con los fármacos a los que el paciente está sensibilizado. Es un método *in vitro* en el que básicamente se valora la proliferación de los linfocitos del paciente en presencia de un fármaco respecto a la proliferación sin presencia del fármaco, obteniéndose así el Índice de Estimulación. Se considera positivo si IE > 2.9. Esta herramienta diagnóstica es de gran ayuda para el clínico en la identificación del agente causal además de ser un procedimiento seguro para el paciente.^{10, 11, 12}

Nuestro caso planteó un reto diagnóstico ya que se trataba de una paciente en tratamiento inmunosupresor por un síndrome antisintetasa lo que supuso que en un primer momento no se sospechara un posible diagnóstico de DRESS. Además la paciente no presentó en ningún momento cifras elevadas de eosinófilos, dato que pudo llevar al diagnóstico erróneo inicial. En el caso de la primera reactivación del cuadro con sulfametoxazol/trimetoprim, la sospecha clínica continuó siendo baja al encontrarse en tratamiento con altas dosis de corticoides. Posteriormente se comprobó que posiblemente ésta se debió a reactividad cruzada entre sulfamidas. Pero además la complejidad radicó en que la paciente también presentaba sensibilización a fármacos pertenecientes a diferentes grupos farmacológicos. (Tabla 1.) Esto pudo ser consecuencia de un proceso de neosensibilización durante el DRESS. Este mecanismo se ha sugerido también en otras publicaciones anteriores ante la exposición a nuevos fármacos durante un período de depresión inmunológica que ocurre en el DRESS.¹³

El resultado del TTL permitió, junto con la aplicación del algoritmo de causalidad, reconocer los fármacos

implicados en el desarrollo del cuadro y de esta forma ayudó a buscar alternativas en el tratamiento de la toxoplasmosis evitando posibles riesgos. La necesidad de suspender corticoides al menos 4 semanas para que los linfocitos puedan proliferar con normalidad, supondría un límite de la técnica ya que son pacientes graves que van a precisar durante largo tiempo de corticoterapia a dosis generalmente elevadas.

Tabla 1. Secuencia temporal tratamiento y clínica.

Fármacos	- Pirimetamina - Sulfadiazina - Diltiazem	- Trimetoprim - Sulfametoxazol - Metilprednisolona	- Pirimetamina - Clindamicina - Bilastina
Tiempo hasta aparición clínica	1 semana	3 semanas	2 días
Clinica y hallazgos analíticos	1) Exantema y edema 2) Fiebre (39,6°C): a) Leucocitos 12070 cel/mm ³ b) Eosinófilos 200 cel/mm ³ 3) Hepatopatía: a) AST 143 UI/L b) ALT 62 UI/L c) GGT 45 UI/L 4) Fallo renal: a) Cr 3,15 mg/dL b) Filtrado glomerular (CKD-EPI) 28 mL/mib/1.73m ² 5) Insuficiencia respiratoria	1) Exantema y prurito: a) Leucocitos 10760 cel/mm ³ b) Eosinófilos 440 cel/mm ³ 2) Hepatopatía: a) AST 406 UI/L b) ALT 306 UI/L c) GGT 562 UI/L	1) Exacerbación de exantema y prurito: 2) Fiebre (38,5°C): a) Leucocitos 11000 cel/mm ³ b) Eosinófilos 400 cel/mm ³ 3) Hepatopatía: a) AST 64 UI/L b) ALT 49 UI/L c) GGT 170 UI/L

CONCLUSIÓN

Presentamos un caso de síndrome de DRESS “probable” según escala de Kardaun et al¹ (4-5 puntos), inducido por sulfadiazina/pirimetamina con confirmación mediante TTL además de 2 reactivaciones posteriores, primero con sulfametoxazol/trimetoprim por reactividad cruzada entre sulfamidas y más tarde con clindamicina/pirimetamina. Este caso confirma una vez más la sensibilización simultánea a varios fármacos en DRESS, fenómeno ya detectado por Barbaud et al¹⁴ hasta en un 18% de los pacientes. Este fenómeno no es observado en otras reacciones cutáneas graves por fármacos como Pustulosis exantemática aguda generalizada ni en SJS/NET. El TTL ha resultado de gran utilidad para identificar los fármacos causales y guiar reintroducción controlada de fármaco seguro y alternativo para el tratamiento de la paciente.

REFERENCES

1. Kardaun SH, Sidoroff A, Valeyrie-Allanore L, Halevy S, Davidovici BB, Mockenhaupt M, Roujeau JC. Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? *Br J Dermatol* 2007;156:609-611.
2. Hoetzenecker W, Nageli M, Mehra ET, Jensen AN, Saulite I, SchmidGrendelmeier P, et al. Adverse cutaneous drug eruptions: current understanding. *Semin Immunopathol* 2016;38:75-86.
3. Spriet S, Banks TA. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome. *Allergy Asthma Proc* 2015;36:501-5.
4. Modified Karch-Lasagna algorithm. National

- Pharmacovigilance Agency of Spain. In Aguirre C. Causalidad en Farmacovigilancia. In Rodríguez JM, Aguirre C, Eds. Farmacovigilancia. Bilbao: Servicio editorial de la Universidad del País Vasco 2004:93-98.
- [5]. Maxfield L, Schlick T, Macri A, Thatcher J. Vancomycin-associated drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome: masquerading under the guise of sepsis. *BMJ Case Rep.* 2017 Oct 19; doi:10.1136/bcr-2017-221898.
- [6]. Funck-Brentano E, Duong TA, Bouvresse S, et al. Therapeutic management of DRESS: a retrospective study of 38 cases. *J Am Acad Dermatol* 2015;72:246–52
- [7]. Ben Said B, Gerfaud-Valentin M, Seve P. Fatal DRESS syndrome under tocilizumab treatment for seronegative polyarthritis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017 Nov 7. doi: 10.1016/j.jaip.2017.08.041.
- [8]. Shiohara T, Iijima M, Ikezawa Z, Hashimoto K. The diagnosis of a DRESS syndrome has been sufficiently establish on the basis of a typical clinical features and viral reactivations. *Br J Dermatol.* 2007;156:1083-4.
- [9]. Pichler WJ, Tilch J. The lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy.* 2004 Aug;59:809-20.
- [10]. Cabañas R, Calderón O, Ramírez E, Fiandor A, Prior N, Caballero T, Herránz P, Bobolea I, López-Serrano MC, Quirce S, Bellón T. Piperacillin-induced DRESS: distinguishing features observed in a clinical and allergy study of 8 patients. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2014;24:425-30.
- [11]. Kano Y, Hirahara K, Mitsuyama Y, Takahashi R, Shiohara T. Utility of the lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug sensitivity: dependence on its timing and the type of drug eruption. *Allergy.* 2007;62:1439-44.
- [12]. Karami Z, Mesdaghi M, Karimzadeh P, Mansouri M, Taghdiri MM, Kayhanidoost Z, Jebelli B, Shekariz Foumani R, Babaie D, Chavoshzadeh Z. Evaluation of Lymphocyte Transformation Test Results in Patients with Delayed Hypersensitivity Reactions following the Use of Anticonvulsant Drugs. *Int Arch Allergy Immunol.* 2016;170:158-62.
- [13]. Gaig P, García-Ortega P, Baltasar M, Bartra J. Drug neosensitization during anticonvulsant hypersensitivity syndrome. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2006;16:321-6.
- [14]. Barbaud A, Gonçalo M, Bruynzeel D, Bircher A. Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Contact Dermatitis.* 2001;45:321-8.