

Síndrome DRESS inducido por ácido valproico en una niña que respondió a la ciclosporina con análisis de HLA

Valproic acid-induced DRESS in a child responding to cyclosporine with HLA analysis

Nazli Ercan^a , Cengiz Zeybek^b , Ayşe I. Atasoy^c , Bülent Unay^d 

RESUMEN

El síndrome de erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), también conocido como síndrome de hipersensibilidad inducida por medicamentos, es una reacción rara potencialmente mortal que causa una erupción grave y que puede provocar insuficiencia multiorgánica. Como con otras erupciones medicamentosas graves, los linfocitos T específicos para un medicamento tienen una función crucial en el síndrome DRESS. El modelo de hapteno/pro-hapteno, el modelo de interacción farmacológica y el modelo alterado de repertorio de péptidos son tres modelos diferentes desarrollados para describir la relación/interacción entre un medicamento o sus metabolitos y el sistema inmunitario. Analizamos nuestra experiencia con el tratamiento con ciclosporina en un caso de síndrome DRESS resistente a esteroides causado por ácido valproico en una niña y sus resultados clínicos, de laboratorio y de antígeno leucocitario humano (HLA).

Palabras clave: niño, ciclosporina, síndrome de hipersensibilidad a medicamentos, antígenos HLA, ácido valproico.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.e80>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.eng.e80>

Cómo citar: Ercan N, Zeybek C, Atasoy AI, Unay B. Síndrome DRESS inducido por ácido valproico en una niña que respondió a la ciclosporina con análisis de HLA. *Arch Argent Pediatr* 2022;120(2):e80-e84.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS) es una reacción de hipersensibilidad inducida por medicamentos que causa erupción grave y puede avanzar a insuficiencia multiorgánica y muerte. Puede ocurrir en las primeras 3 a 12 semanas de iniciar un medicamento nuevo.¹ Se cree que el síndrome DRESS se produce por una interacción única entre el medicamento causante y los linfocitos T, lo que causa una reactivación del herpesvirus, asistida por la susceptibilidad inmunogenética del individuo, en particular el complejo principal de histocompatibilidad (sistema HLA).² En general, los anticonvulsivos, los antibióticos y el alopurinol son mencionados en la etiología de la enfermedad, que tiene un índice de letalidad de aproximadamente el 10%. El diagnóstico específico se basa en los antecedentes, los datos clínicos y los parámetros bioquímicos del paciente. El esquema de tratamiento habitual es interrumpir inmediatamente el medicamento sospechoso y administrar corticoesteroides sistémicos y un tratamiento de apoyo, si existe compromiso orgánico.¹ La inmunoglobulina, la ciclofosfamida, el micofenolato mofetilo, el rituximab y la ciclosporina son terapias alternativas sobre las cuales existen datos limitados en los adultos. En el presente artículo, se informa nuestra experiencia con una niña con síndrome DRESS resistente a esteroides asociado con ácido valproico (AVP), tratada con ciclosporina y análisis de haplotipos.

- Departamento de Salud Infantil y Enfermedades Pediátricas, División de Alergia e Inmunología Pediátricas, Universidad de Ciencias de la Salud de Turquía, Hospital de Formación e Investigación de Gülhane, Ankara, Turquía.
- Departamento de Salud Infantil y Enfermedades Pediátricas, División de Nefrología Pediátrica, Universidad de Ciencias de la Salud de Turquía, Hospital de Formación e Investigación de Gülhane, Ankara, Turquía.
- Departamento de Salud Infantil y Enfermedades Pediátricas, Universidad de Ciencias de la Salud de Turquía, Hospital de Formación e Investigación de Gülhane, Ankara, Turquía.
- Departamento de Salud Infantil y Enfermedades Pediátricas, División de Neurología Pediátrica, Universidad de Ciencias de la Salud de Turquía, Hospital de Formación e Investigación de Gülhane, Ankara, Turquía.

Correspondencia:

Nazli Ercan: drnazliercan@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 6-3-2021

Aceptado: 1-9-2021

A PROPÓSITO DE UN CASO

Una niña caucásica de 15 años de edad recibió metilprednisolona por vía oral (3 días) y cetirizina (1 semana) como tratamiento de erupciones maculopapulares pruriginosas que comenzaron 15 días antes en piernas y brazos y que luego se extendieron al tronco. Consultó con la División de Alergia e Inmunología Pediátricas debido a fiebre persistente, hinchazón en las orejas y alrededor de los ojos y una erupción que se extendió a todo el cuerpo. Había estado recibiendo tratamiento con risperidona durante 1 año debido a trastorno bipolar y se había agregado ácido valproico (AVP) en las últimas 3 semanas. En el examen físico inicial, la condición general de la paciente era moderada, estaba consciente y tenía una temperatura corporal de 38,5 °C, una frecuencia respiratoria de 24/min, una frecuencia cardíaca de 85/min y una presión arterial de 90/60 mmHg. La paciente tenía edema alrededor de los ojos, las orejas y la cara, eritema difuso en la cara y el cuello y erupción morbiliforme generalizada (Figura 1). El signo de Nikolsky fue negativo. Se observaron grietas en el borde de la boca, hiperemia orofaríngea y linfadenopatías múltiples de 1 cm x 1 cm en la cadena cervical anterior derecha e izquierda. Se percibió matidez en la percusión del espacio de Traube, que demostró esplenomegalia. Se hospitalizó a la paciente

con diagnóstico de alergia medicamentosa. En los análisis de laboratorio se observaron valores de hemoglobina de 11,8 g/dl, glóbulos blancos de $6,8 \times 10^3$ células/ μ l, trombocitos de 145×10^3 células/ μ l con eosinofilia prominente en el frotis de sangre periférica y linfocitos atípicos (Figura 2). Las pruebas funcionales hepáticas y renales estuvieron dentro de los valores normales. La concentración de proteína C-reactiva (PCR) era de 66,10 mg/l (Figura 3). Los valores de proteínas totales y albúmina eran bajos, 4,99 g/dl y 1,86 g/dl, respectivamente. En los análisis de orina se observó proteinuria significativa (+3). Los análisis de sangre, urocultivos, panel de infecciones respiratorias por PCR múltiple (incluido SARS-CoV-2) y de detección de enfermedades autoinmunitarias fueron negativos. La radiografía de tórax y el ecocardiograma fueron normales. El puntaje según el Registro Europeo de las Reacciones Adversas Cutáneas Graves (Registry of Severe Cutaneous Adverse Reactions, RegiSCAR) era 9, lo que indicaba síndrome DRESS asociado con el AVP; por lo tanto, se interrumpió inmediatamente la administración del AVP.

Se inició el tratamiento con metilprednisolona (1 mg/kg/24 h ÷ cada 12 h), maleato de feramina por vía intravenosa (i.v.) y propionato de clobetasol de aplicación tópica durante 5 días como tratamiento de apoyo. El cuarto día, la

FIGURA 1. **a.** Edema alrededor de los ojos, las orejas y la cara, eritema difuso en la cara y el cuello, **b:** Erupción morbiliforme en el tronco



paciente seguía con fiebre persistente (40,1 °C) y la concentración de PCR era de 124,86 mg/l, la de urea era de 450 mg/l y la de creatinina, de 17 mg/l (Figuras 3 y 4). Por lo tanto, se cambió a metilprednisolona en inyección i.v. (3 días por vía i.v. en dosis de 1000 mg/día) e inmunoglobulina i.v. (4 días en dosis de 1 g/kg/día). El segundo día de tratamiento con esteroides en inyección i.v.,

la paciente tuvo tos seca, taquipnea e hipoxia y la fiebre aumentó (39,4 °C) (Figura 4). El hisopado nasofaríngeo de SARS-CoV-2 fue negativo. En la radiografía de tórax se observó infiltración difusa, mientras que la tomografía computada de alta resolución de los pulmones indicó áreas nodulares difusas de aspecto de vidrio esmerilado, lo que sugería neumonía atípica. El

FIGURA 2. Línea temporal de la concentración sanguínea de eosinófilos de la paciente por día

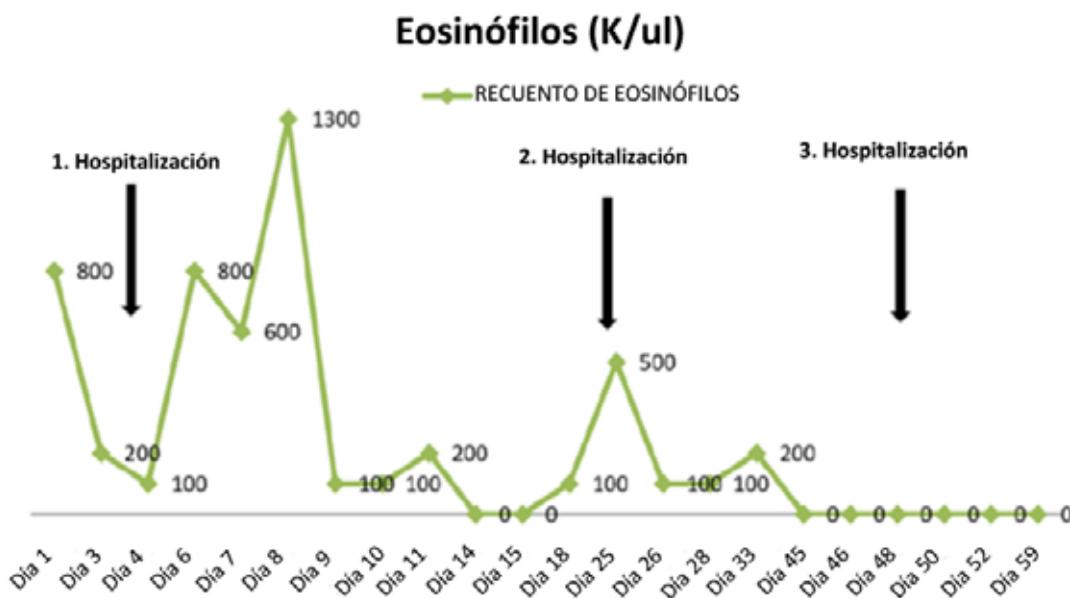
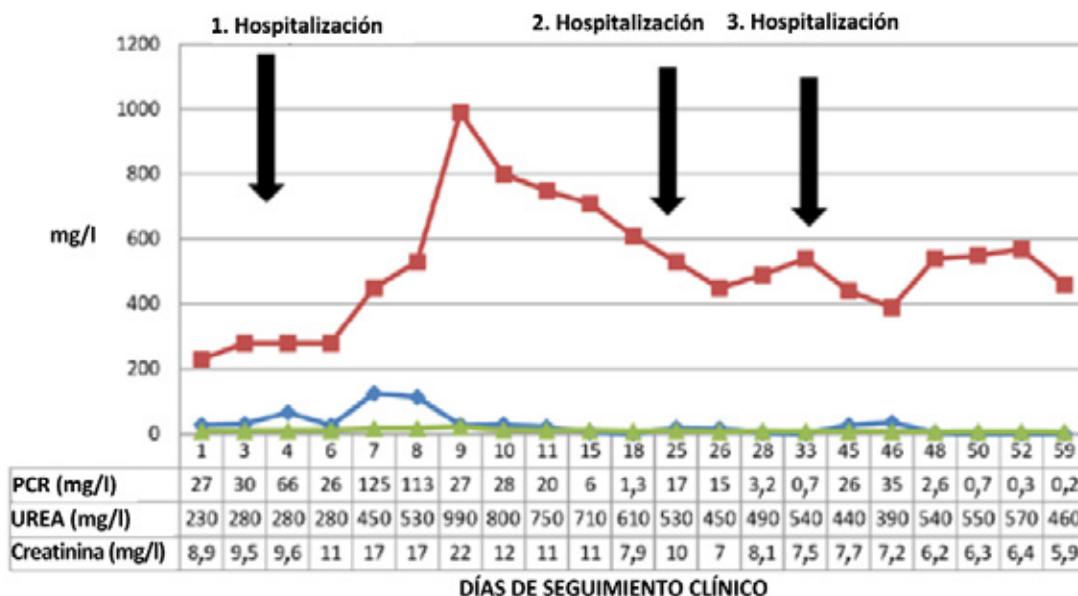


FIGURA 3. Monitoreo de la concentración de PCR, urea y creatinina de la paciente



PCR: proteína C-reactiva.

cultivo de esputo inducido para *Pneumocystis jiroveci* (PJ) fue positivo. Al mismo tiempo, la PCR disminuyó, pero las pruebas funcionales hepáticas y renales aumentaron. Se añadieron ciclosporina 100 mg por vía oral 2 veces al día durante 3 días, meropenem por vía i.v. (10 días), trimetoprima/sulfametoxazol por vía oral (14 días) y claritromicina por vía i.v. (7 días) al esquema esteroideo. Los síntomas de la paciente mejoraron y las pruebas funcionales renales mejoraron tras 24-48 horas. Una semana después del alta, presentó una exacerbación del síndrome DRESS, acompañada de reactivación del herpesvirus humano 6. Las pruebas funcionales hepáticas mejoraron 3 días después de añadir ciclosporina por vía oral 100 mg dos veces por día, 3 veces a la semana al tratamiento con metilprednisolona y trimetoprima/sulfametoxazol.

La ciclosporina y la metilprednisolona por vía oral se continuaron con una reducción gradual de la dosis a lo largo de 24 meses debido a una recidiva de la erupción, al deterioro de las pruebas funcionales hepáticas y renales a los 3 meses, 6 meses y 12 meses después de la hospitalización. Durante el seguimiento, se detectaron necrosis avascular inducida por esteroides y nefritis tubulointersticial inducida por el síndrome DRESS. La prueba cutánea con AVP al 20 % tras la regresión completa del síndrome DRESS (a los 6 meses) mostró sensibilización al AVP de tipo IV. Este resultado respalda la relación de causa y efecto entre el AVP y el síndrome

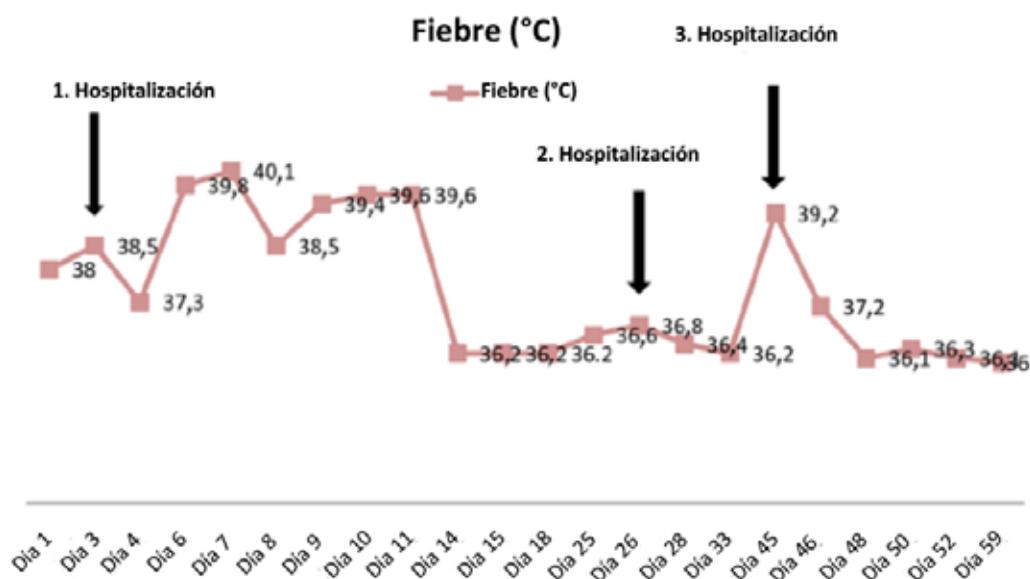
DRESS. A continuación, se presenta el análisis de haplotipos de nuestra paciente, que puede usarse para predecir la aparición de síndrome DRESS causado por AVP: HLA-A*24:30, HLA-B*49:53, HLA-C*07:04, HLA-DRB1*07:04 y HLA-DQB1*02:06.

La paciente continuó recibiendo risperidona para el trastorno bipolar y no tuvo otras reacciones adversas. Durante los 2 años de seguimiento, no se detectaron enfermedades autoinmunitarias ni cáncer.

DISCUSIÓN

El síndrome DRESS es fatal en aproximadamente el 10 % de los pacientes, y la necrosis hepática es la causa más prevalente.¹ Los síntomas clínicos del síndrome DRESS (edema, erupción, linfadenopatía, fiebre) y los indicadores de compromiso hematológico o de los órganos internos en los datos de laboratorio se usan para el diagnóstico.¹ El tratamiento del síndrome DRESS incluye la interrupción inmediata del probable agente causante y tratamiento de apoyo. Con frecuencia, los esteroides son la primera opción como inmunodepresor sistémico en los pacientes con compromiso de los órganos internos. Este estudio de caso demuestra, de forma novedosa, que la ciclosporina es una opción alternativa de tratamiento después de una terapia escalonada para el síndrome DRESS que no responde a los esteroides en los pacientes pediátricos. En una pequeña cantidad de pacientes adultos con

FIGURA 4. Línea temporal de la fiebre de la paciente por día



síndrome DRESS, se usó la ciclosporina como primera o segunda línea de tratamiento, en los casos de falta de respuesta a los esteroides o de efectos secundarios o recidiva del síndrome DRESS.^{1,3-8} Nguyen y col., usaron la ciclosporina como primera línea de tratamiento en 5 pacientes adultos. A pesar de la mejoría inicial, 2 pacientes suspendieron el tratamiento debido a efectos adversos, que se resolvieron con la interrupción.⁸ Si bien en nuestro caso preferimos un esquema de esteroides en inyección i.v. como segundo escalón de tratamiento, el beneficio es controvertido, como se describió en la presentación de un caso.⁴ En nuestra paciente, los esteroides administrados en inyección i.v. podrían haber desencadenado la variante de síndrome DRESS dependiente de esteroides y haber causado la reactivación del herpesvirus 6 secundaria a la supresión inmunitaria.¹

La generación de interleucina-5 por parte de los linfocitos T, que produce eosinofilia, podría ser un factor clave en la fisiopatología del síndrome de hipersensibilidad a medicamentos. La producción de interleucina-5 por parte de los linfocitos T es inhibida por los corticoesteroides y la ciclosporina.⁵ Por lo tanto, la administración de 200 mg de ciclosporina al día podría ser una alternativa viable a los corticoesteroides en un paciente adolescente con síndrome DRESS resistente a estos.

Se cree que la fisiopatología de la hipersensibilidad deriva en una combinación de farmacocinética deficiente y acumulación de metabolitos del medicamento, la reactivación del herpesvirus de manera secuencial y la predisposición genética transmitida por la conexión con alelos HLA de clase I en particular.¹ Se piensa que el sistema inmunitario tiene una función clave durante el desarrollo del síndrome de hipersensibilidad a medicamentos. Ciertos haplotipos del antígeno HLA predisponen a los individuos que los tienen a presentar síndrome de hipersensibilidad a medicamentos. El HLA interactúa con los metabolitos del medicamento antes de llegar a los linfocitos T, lo que causa su activación.⁵ Se ha descubierto que muchos grupos étnicos de Europa y Asia tienen HLA, que se ha vinculado con el desarrollo de reacciones adversas medicamentosas graves, como síndrome DRESS, como resultado del uso de anticonvulsivos aromáticos específicos (carbamazepina, lamotrigina, fenitoína).⁹ Aún no se ha identificado un haplotipo del HLA que desencadene el desarrollo de reacciones adversas

medicamentosas graves tras el uso de AVP, un anticonvulsivo no aromático. Hasta donde sabemos, esta es la primera presentación de un caso de síndrome DRESS inducido por AVP en niños en la que se informa el análisis de HLA. Solamente en el caso de un adulto, se publicó el análisis de haplotipos con AVP, en el cual se detectó erupción maculopapular debido al uso de múltiples psicotrópicos, incluidos AVP, clorpromazina y carbamazepina. El análisis de haplotipos del agente sospechoso (AVP) reveló HLA-A 2402, HLA-B4601 y HLA-A0207.¹⁰

La ciclosporina puede ser un tratamiento alternativo prometedor entre los inmunodepresores en los pacientes pediátricos que presentan resistencia o tienen efectos secundarios o recidiva con los esteroides. Además, el análisis de haplotipos del HLA permitirá contar con una base para investigaciones futuras y también ayudará a predecir el desarrollo de reacciones adversas medicamentosas graves, como el síndrome DRESS. ■

REFERENCIAS

1. Kirshhof MG, Wong A, Dutz JP. Cyclosporine Treatment of Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome. *JAMA Dermatol.* 2016; 152(11):1254-7.
2. Lefebvre M, Walencik A, Allavena C, Billaud E, et al. Rate of DRESS Syndrome With Raltegravir and Role of the HLA-B*53: 01 Allele. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2020; 85(4):e77-80.
3. Harman KE, Morris SD, Higgins EM. Persistent anticonvulsant hypersensitivity syndrome responding to cyclosporin. *Clin Exp Dermatol.* 2003; 28(4):364-5.
4. Lee JH, Park HK, Heo J, Kim TO, et al. Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) syndrome induced by celecoxib and anti-tuberculosis drugs. *J Korean Med Sci.* 2008; 23(3):521-5.
5. Zhang ZX, Yang BQ, Yang Q, Wu M, Wang GJ. Treatment of drug-induced hypersensitivity syndrome with cyclosporine. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2017; 83(6):713-7.
6. Hashizume H, Kageyama R, Kaneko Y. Short course of cyclosporin A as a treatment option for drug-induced hypersensitivity syndrome: Case reports and review of the published work. *J Dermatol.* 2018; 45(6):e169-70.
7. Ton A, Kassab L, Patel A, Dawson N. Severe acute hepatitis in drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome resolved following cyclosporine. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020; 8(1):398-400.
8. Nguyen E, Yanes D, Imadojemu S, Kroshinsky D. Evaluation of Cyclosporine for the Treatment of DRESS Syndrome. *JAMA Dermatol.* 2020; 156(6):704-6.
9. Martínez-Cabriales SA, Rodríguez-Bolaños F, Shear NH. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS): How Far Have We Come? *Am J Clin Dermatol.* 2019; 20(2):217-36.
10. Sakurada K, Kozaru T, Yamada K, Nibuya M, et al. Allergy to chlorpromazine and valproic acid following carbamazepine hypersensitivity in a patient with an HLA-B*4601 allele. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2018; 14:1139-42.