

Síndrome de DRESS. Eritema cutáneo, fiebre y hepatitis asociado a lamotrigina. Reporte de dos casos y revisión de la literatura

Carlos Rojas¹, Luis Méndez A.², Juan Pablo Arab², Francisco Barrera M.², Alejandro Soza R.², Flavio Nervi O.², Ignacio Duarte de C.³, María Alejandra Pulgar³, Natalia Paredes⁴, Monserrat Molgó⁴, Roberto Amador⁵, Marcial Cariqueo⁵ y Arnoldo Riquelme P.²

DRESS syndrome. Skin rash, fever and acute hepatitis associated to lamotrigine. Report of two cases and review of the literature

DRESS syndrome is an infrequent adverse drug reaction but in some cases may be life-threatening. It is characterized by cutaneous rash, systemic symptoms and eosinophilia. It is usually caused by aromatic anticonvulsants, sulfonamides and some antiviral drugs, among others. In this article we present two cases of drug induced hypersensitivity syndrome with rash, systemic symptoms (DRESS) associated to lamotrigine therapy with hepatic involvement and a review of the literature. The first case is a 78 year-old woman, presenting with myalgia, fever, abdominal pain and skin rash on her face and extremities. Laboratory tests revealed alteration of hepatic profile with hepatocellular pattern. After ruling out other causes, she recognized recent use of lamotrigine. The drug was withdrawn and she had a favourable evolution. The second case is a 30 year-old woman being treated for depression who presented with rash, adenopathies, fever and alteration of hepatic profile twenty four days after starting lamotrigine. Infectious causes were ruled out and she had a good response to corticosteroid treatment.

Key words: DRESS syndrome, hepatitis, lamotrigine.

Introducción

Entre las reacciones adversas a medicamentos destaca el síndrome DRESS (del inglés *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*), caracterizado por eritema cutáneo, síntomas sistémicos y eosinofilia, como una de las más severas y potencialmente letal. Este cuadro ha sido previamente descrito en pacientes tratados con anticonvulsivantes como fenitoína, carbamazepina y fenobarbital, que presentaron toxicodermias graves con fiebre, adenopatías, exantema, alteraciones hematológicas y compromiso de órganos internos¹⁻³.

La lamotrigina es un fármaco anticonvulsivante aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento de la epilepsia y el trastorno depresivo bipolar como terapia única o en combinación con otras drogas. Si bien presenta un perfil de seguridad aceptable, en los últimos años se ha reportado un número creciente de casos con reacciones adversas²⁻⁵. Presentamos dos pacientes evaluados en nuestra red de salud con un cuadro compatible con DRESS se-

cundario a lamotrigina que desarrollaron compromiso hepático.

Reporte de casos

Caso 1

Paciente de sexo femenino, 78 años y con antecedentes de hipertensión arterial, infarto agudo al miocardio y angioplastia con instalación de *stent* coronario dos años antes de su ingreso. Estaba en tratamiento regular con ácido acetil salicílico 100 mg, amlodipino 10 mg y atorvastatina 20 mg al día.

La paciente consultó en urgencia por un cuadro de tres días de evolución de mialgias, sensación febril, calofríos, seguido de dolor abdominal epigástrico y de hipocondrio derecho, náuseas, vómitos y malestar general, sin ictericia, coluria ni acolia.

Al examen físico se encontraba decaída, febril 37,8 °C, con adenopatías submaxilares sensibles y con un tenue *rash* eritematoso en rostro y extremidades. A la palpación abdominal se observa leve sensibilidad en epigastrio e hipocondrio derecho, sin masas.

¹Departamento de Medicina Interna.

²Departamento de Gastroenterología.

³Departamento de Anatomía Patológica.

⁴Departamento de Dermatología.

⁵Centro de Información Toxicológica. CITUC Pontificia Universidad Católica de Chile.

Recibido: 7 de abril de 2010

Aceptado: 5 de julio de 2010

Correspondencia a:

Arnoldo Riquelme P.
Departamento de Gastroenterología
Escuela de Medicina
Pontificia Universidad Católica de Chile.
Marcoleta #367
Fono/Fax:
56-2-3543820/
56-2-6397780
E-mail:
arnoldoriquelme@gmail.com

Casos Clínicos

Tabla 1. Pruebas de función hepática. Caso 1

Fecha	23/8	24/8	26/8	27/8	28/8
SGOT	435	254	507	270	115
SGPT	284	798	759	532	403
FA	31	36	113	143	137
GGT	27	23	105	139	148
BT	0,77	0,42	0,98	0,88	0,57
BD		0,1	0,54	0,39	0,21

SGOT: transaminasa oxalacética/serum glutamic oxaloacetic transaminase, UI/L. SGPT: transaminasa pirúvica/serum glutamic pyruvic transaminase, UI/L. FA: fosfatasas alcalinas, UI/L. GGT: gamaglutamil transpeptidasa, UI/L. BT: bilirrubina total, mg/dL. BD: bilirrubina directa, mg/dL. Las fechas corresponden a agosto de 2009.



Figura 1. Fotografía de paciente caso 1 al ingreso al hospital.

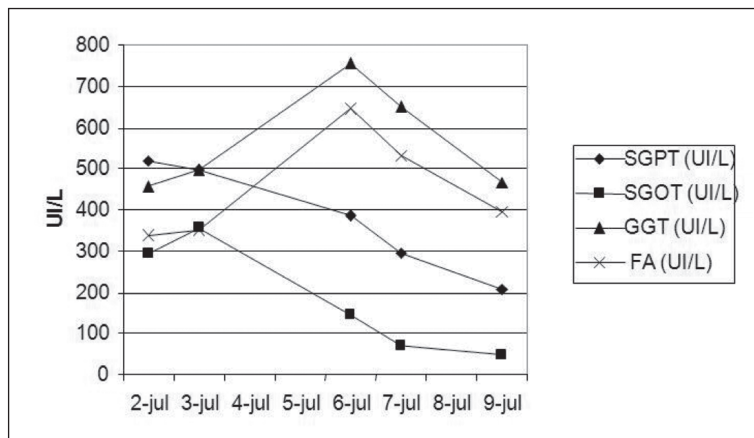


Figura 2. Gráfico de evolución en el tiempo de pruebas de función hepática de paciente Caso 2. SGOT (Serum glutamic oxaloacetic transaminase, UI/L); SGPT (Serum glutamic pyruvic transaminase, UI/L); FA (Fosfatasas Alcalinas, UI/L); GGT (Gamma glutamil transpeptidasa, UI/L). Las fechas corresponden a julio de 2009.

De los exámenes de laboratorio destacaba: alteración de pruebas de función hepática con predominio de elevación de transaminasas (Tabla 1), INR 1,2; hemograma con anemia leve normocítica y normocrómica y eosinofilia 7%; albúmina 4,4 g/dL, LDH 468 UI/L (VN < 214). Otros exámenes incluían amilasa, lipasa, electrolitos plasmáticos, orina completa y función renal en rangos normales.

Se realizó tomografía computada de abdomen y pelvis que mostró vía biliar no dilatada y parénquima hepático normal, sin lesiones que explicaran su sintomatología.

Se efectuó estudio serológico se descartó infección por virus de *Hepatitis A, B y C, Parvovirus, Citomegalovirus, Epstein Barr* y *Brucella mellitensis*. El coprocultivo y los hemocultivos fueron negativos. Los anticuerpos anti-nucleares (ANA), anti-músculo liso (ASMA) y anti-mitocondriales (AMA) fueron negativos.

En las 48 horas posteriores al ingreso se observó aumento del eritema cutáneo, pero significativa mejoría del estado general (Figura 1). Luego de una evaluación exhaustiva, la paciente es reinterrogada y reconoce uso de lamotrigina 50 mg cada 12 horas, desde tres semanas antes del inicio de sus síntomas. Se indicó suspender la terapia. La evolución posterior fue favorable, con resolución completa de sus síntomas y normalización de los exámenes de laboratorio, sin requerir terapia complementaria.

Caso 2

Se trata de una paciente de 30 años, sexo femenino, con antecedentes de trastorno del ánimo de 15 años de evolución, en tratamiento con múltiples fármacos (duloxetina 60 mg/noche, quetiapina 25 mg/noche, clonazepam 2 mg/noche, alprazolam 1 mg/noche, zolpidem 10 mg/noche y midodrina 2,5 mg cada 12 horas). Se hospitaliza por descompensación de su patología psiquiátrica, ajustándose tratamiento y agregándose lamotrigina 100 mg cada 12 horas, siendo dada de alta en buenas condiciones.

Veinticuatro días después de su egreso consulta por fiebre y compromiso del estado general de 10 días de evolución. Al examen físico destacaba temperatura de 37,8 °C, adenopatías cervicales y occipitales bilaterales, *rash* eritematoso maculopapular pruriginoso en tronco y extremidades.

Sus exámenes de ingreso muestran alteración de pruebas de función hepática (Figuras 2 y 3), ecotomografía abdominal con hepatoesplenomegalia, sin lesiones focales, vía biliar fina y ninguna otras alteraciones de significado patológico.

Ante la sospecha de reacción adversa a medicamentos se decide suspender toda terapia farmacológica. Se solicita estudio de virus hepatotropos (anti virus de *hepatitis A*, HBsAg, anti-*hepatitis C*), *Epstein*

Barr; *Citomegalovirus*, virus de inmunodeficiencia adquirida, prueba serológica para *Treponema pallidum* (RPR), *Toxoplasma gondii*, *Leptospira* y *Brucella* que resultan negativos. Los anticuerpos antinucleares fueron positivos en título 1/320. Los AMA, ASMA y anti-LKM-1 fueron negativos. El hemograma era normal.

Pese a la suspensión de las drogas se evidenció una elevación progresiva de gama glutamil transpeptidasa (GGT) y fosfatasa alcalinas (FA) (Figura 2). Al cuarto de día de hospitalización se realizó una biopsia hepática y se inició hidrocortisona 100 mg cada 8 horas intravenosa. En los días posteriores se observa una evolución favorable, con progresiva normalización de las pruebas de función hepática (Figuras 2 y 3), a los 4 días se cambia a prednisona 60 mg al día vía oral.

La biopsia hepática no mostró hallazgos sugerentes de hepatitis autoinmune o enfermedad por depósito. Destacaba significativo infiltrado inflamatorio asociado a daño lobulillar y portal, con colangitis focal, sugerente de hepatitis por drogas (Figuras 4 y 5). Considerando la buena evolución la paciente fue dada de alta con tratamiento esteroidal, asociado a ácido ursodeoxicólico para manejo del prurito. Se realizaron controles ambulatorios que mostraron mejoría progresiva de pruebas de función hepática (SGOT 11 UI/L, SGPT 11 UI/L, GGT 19 UI/L, FA 91 UI/L, bilirrubina total 0,6 mg/dL, bilirrubina conjugada 0,2 mg/dL, INR 1,23). La paciente permaneció asintomática y con pruebas de función hepática normales luego de la suspensión gradual de la prednisona y el ácido ursodeoxicólico.

Discusión

El DRESS es una reacción adversa a medicamentos poco frecuente, pero potencialmente fatal. Se ha descrito por uso de anticonvulsivantes y recibe varias denominaciones: DRESS, síndrome de hipersensibilidad inducido por drogas (DIHS), síndrome hipersensibilidad a drogas antiepilépticas (AHS). Si bien existen diferencias en estas definiciones, al punto que hay autores que cuestionan la existencia del síndrome⁶, nosotros compartimos la idea de que se trata de una misma enfermedad con un espectro variable de manifestaciones clínicas, siendo lo fundamental la presencia de eritema cutáneo, síntomas sistémicos (fiebre y decaimiento) y compromiso de órganos internos; un fenómeno inmunológicamente mediado y gatillado por la exposición a un fármaco en un paciente susceptible.

La incidencia estimada varía entre 1/1.000 a 1/10.000 (de los sujetos expuestos a anticonvulsivantes), cifra difícil de establecer por problemas relacio-

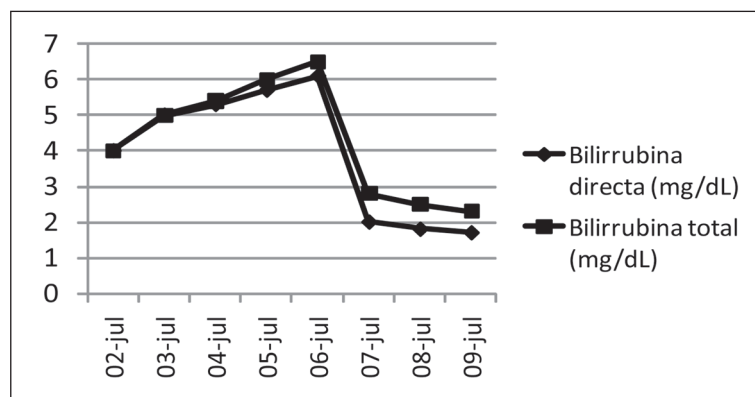


Figura 3. Gráfico de evolución en el tiempo de bilirrubina (total y directa) de paciente de caso 2. Las fechas corresponden julio de 2009.

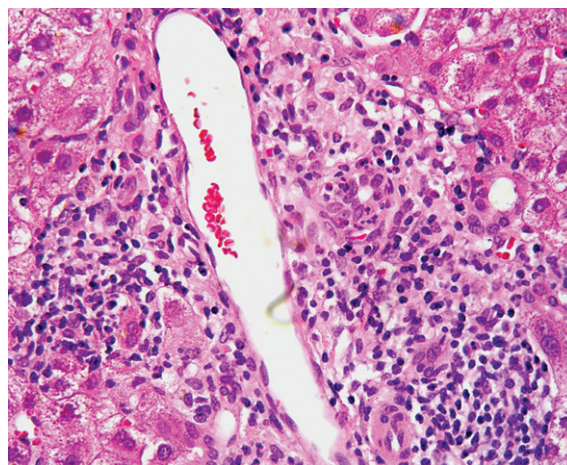


Figura 4. Biopsia hepática paciente caso 2. Espacio portal con infiltrado linfocitario y escasos neutrófilos. En la mitad izquierda el infiltrado interrumpe la placa periportal y se extiende hacia el lobulillo. En la mitad derecha se observa un conducto biliar con infiltrado de neutrófilos intraepiteliales (tinción hematoxilina-eosina 400x).

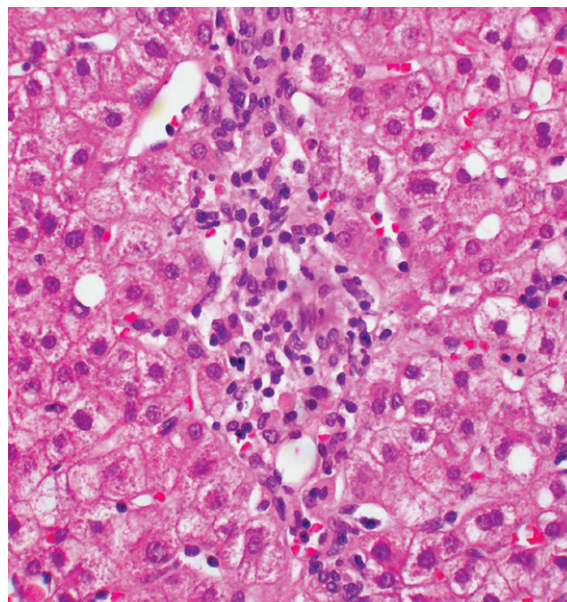


Figura 5. Biopsia hepática paciente caso 2. Lobulillo con escaso infiltrado linfocitario, con pérdida focal de hepatocitos (necrosis focal). Se observan algunos hepatocitos balonizados (tinción hematoxilina-eosina 400x).

Casos Clínicos

nados con el reporte de casos y el progresivo uso de estos fármacos⁶.

La fisiopatología no está completamente aclarada y no se conocen medidas que puedan prevenirlo. Se cree que mecanismo subyacente es una reacción de hipersensibilidad tardía tipo IV (celular) no mediada por IgE. Por otra parte, autores japoneses han encontrado una fuerte asociación con una reactivación de virus *Herpes* 6, elemento que emplean como criterio adicional para establecer el diagnóstico⁷.

Las drogas clásicamente vinculadas a este síndrome son los anticonvulsivantes, pero existen casos asociados a antibióticos, sulfas, doxiciclina, alopurinol, antivirales como nevirapina y abacavir^{1,4,6} (Tabla 2).

En el cuadro típico los síntomas aparecen alrededor de la tercera semana después del inicio de la droga

(como en el caso 2), aunque se ha descrito entre la primera y octava semanas. El espectro de manifestaciones clínicas es variable; además del eritema cutáneo, la fiebre y decaimiento, se puede observar adenopatías o compromiso sistémico de severidad variable (Tabla 3).

En una serie francesa de pacientes se reportan 36 casos secundarios específicamente a lamotrigina; en éste y otros reportes las manifestaciones más frecuentes son: fiebre (100%), eritema (100%), compromiso hepático (28-65%), renal (14-27%), linfadenopatías dolorosas (10-14%), alteraciones pulmonares (0-14%), eosinofilia (0-21%). Algunos pacientes también presentaron artralgias y artritis^{1,4,6}.

El diagnóstico diferencial incluye síndrome mononucleósico, lupus eritematoso generalizado, púrpura trombocitopénico trombótico, enfermedad del suero, infecciones exantemáticas febriles, linfoma, síndrome de Stevens-Johnson (Tabla 4).

La mortalidad global de los pacientes con DRESS puede llegar a 10%. Se han identificado factores de peor pronóstico que incluyen fiebre muy alta y prolongada, adenopatías muy grandes, eosinofilia mayor a 2000/mm³, alteración de pruebas de función hepática, función renal anormal y compromiso cardíaco. La causa principal de muerte identificada es la hepatitis fulminante⁸.

Análisis farmacológico

La lamotrigina es una droga anticonvulsivante derivada de las feniltiazinas no relacionada estructuralmente con otros antiepilépticos, que en la actualidad se emplea en tratamiento de epilepsia y desórdenes bipolares. Su tiempo de vida media de 25 horas y su

Tabla 2. Drogas asociadas a DRESS

• Carbamazepina
• Fenitoína
• Fenobarbital
• Zonisamida
• Lamotrigina
• Allopurinol
• Minociclina/Doxiciclina
• Dapsona
• Abacavir
• Sulfasalazina
• Nevirapina

Tabla 3. Compromiso sistémico DRESS/DIHS

• Hepatitis
• Hemorragia digestiva / Colitis
• Nefritis intersticial
• Neumonía intersticial / Síndrome de distrés respiratorio del adulto
• Miocarditis
• Serositis
• Síndrome de secreción inapropiada de ADH.
• Tiroiditis
• Diabetes mellitus 1
• Encefalitis / Meningitis aséptica
• Artritis

Tabla 4. Diagnóstico diferencial

• LES / LES inducido por drogas
• Síndrome hipereosinofílico
• Mononucleosis infecciosa
• Linfoma
• Síndrome de Stevens-Johnson
• Enfermedad de Kawasaki
• Sarampión
• Pseudolinfoma
• Enfermedad del suero
• Síndrome shock tóxico estafilocócico
• Púrpura trombocitopénico trombótico

eliminación es principalmente renal, previo metabolismo hepático por conjugación con ácido glucurónico.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha definido criterios que permiten establecer una relación de causalidad entre la administración de un medicamento y un evento adverso⁹. Las categorías de causalidad establecidas son las siguientes:

- “Definitiva”, que identifica al fármaco como única causa del evento adverso.
- “Probable”, en que la única causa razonable del evento es el fármaco.
- “Posible”, en que se identifican otras causas además del medicamento.
- “Improbable”, donde el evento puede ser explicado de forma más plausible por la enfermedad concurrente u otros fármacos.
- “Condicional”, en que, por falta de datos, no se puede realizar una evaluación apropiada.
- “No clasificable”, en que la información es contradictoria y no permite realizar una evaluación.

La determinación de la relación causal entre un evento adverso y un medicamento, es un proceso complejo, por lo que se han desarrollado metodologías que facilitan este análisis. Entre estos algoritmos el más utilizado es el de Naranjo y cols¹⁰, que asigna causalidad para cualquier tipo de evento adverso. Para la evaluación de hepatotoxicidad existen otros más específicos como el de María y cols¹¹ y RUCAM (Roussel Uclaf Causality Assessment Method).

En nuestros 2 pacientes el análisis de causalidad de la reacción adversa con la administración de lamotrigina, según los algoritmos de Naranjo, María y RUCAM, determinó una categoría de “probable”, indicando que la única explicación razonable para el evento fue el uso de lamotrigina.

Para poder establecer una relación causa-efecto definitiva se exige que los síntomas vuelvan a aparecer con la readministración accidental o intencional del fármaco sospechoso, lo que en la práctica clínica es muy difícil de conseguir. En nuestras pacientes la lamotrigina fue suspendida y su reintroducción se consideró riesgosa. El análisis con los *software Epocrates Pro* y *Medscape Drug Interaction Checker*, no evidenció interacciones que pudieran alterar el metabolismo y la eliminación de lamotrigina y modificar sus niveles plasmáticos.

Tratamiento

En el manejo terapéutico lo esencial es realizar el diagnóstico en forma oportuna y la clave está en la correcta anamnesis: los síntomas se relacionan con el inicio reciente de un fármaco.

La principal terapia es la suspensión de la droga, sin embargo, en el curso de la enfermedad habitualmente se describe un deterioro clínico días o semanas después de interrumpido el medicamento. Las medidas generales de soporte, como hidratación y vigilancia cercana, son importantes para detectar precozmente un compromiso multisistémico.

Según la extensión y la severidad de las lesiones cutáneas, se puede emplear corticoides tópicos. En pacientes con síntomas más severos se ha observado la utilidad de corticoesteroides sistémicos. En nuestra revisión encontramos 3 casos de hepatitis grave tratados con esteroides, en todos se observó una buena respuesta evolucionando a la mejoría completa, lo cual respalda nuestra estrategia empleada^{1,5,8,12}. Se recomienda el retiro gradual de corticoides para evitar posibles exacerbaciones. No encontramos información que avale el uso de otros inmunosupresores.

En casos de falla hepática fulminante por drogas que no responde a la suspensión del fármaco y al uso de corticoides se pueden usar otras medidas de soporte hepático, como la diálisis de albúmina extracorpórea usando el sistema MARS (*molecular adsorbent recirculating system*)¹³⁻¹⁷, que ha demostrado ser útil si se usa por más de 15 horas¹³, especialmente como puente al trasplante hepático, terapia definitiva en los casos más graves²⁻³.

Resumen

El síndrome de DRESS es una reacción adversa a medicamentos, poco frecuente pero potencialmente letal. Se caracteriza por eritema cutáneo, síntomas sistémicos y eosinofilia. Suele ser producido por los anticonvulsivantes aromáticos, sulfonamidas y algunos fármacos antivirales, entre otros. En este artículo presentamos dos casos de DRESS secundario a lamotrigina con compromiso hepático y revisión de la literatura. El primero de ellos, una mujer de 78 años, consulta por mialgias, fiebre, dolor abdominal y eritema maculopapular en cara y extremidades. Los exámenes de laboratorio revelaron alteración de pruebas de función hepática con patrón hepatocelular. Luego de descartar otras causas, la paciente reconoció uso reciente de lamotrigina. Se suspendió la droga y evolucionó favorablemente. El segundo caso es una mujer de 30 años en tratamiento por trastorno depresivo quien, veinticuatro días post-inicio de lamotrigina, comienza con eritema, adenopatías, fiebre y alteración de pruebas de función hepática, excluyéndose etiologías infecciosas; se inicia tratamiento corticoesteroidal con buena respuesta.

Palabras clave: Síndrome de DRESS, hepatitis, lamotrigina.

Casos Clínicos

Referencias

- 1.- Bocquet H, Bagot M, Roujeau JC. Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms: DRESS). *Semin Cutan Med Surg* 1996; 15: 250-7.
- 2.- Ouellet G, Tremblay L, Marleau D. Fulminant hepatitis induced by lamotrigine. *South Med J* 2009; 102: 82-4.
- 3.- Amante MF, Filippini AV, Cejas N, Lendoire J, Inventarza O, Parisi C. Dress syndrome and fulminant hepatic failure induced by lamotrigine. *Ann Hepatol* 2009; 8: 75-7.
- 4.- Chang CC, Shiah IS, Yeh CB, Wang TS, Chang HA. Lamotrigine-associated anticonvulsant hypersensitivity syndrome in bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006; 30: 741-4.
- 5.- Su-Yin AN, Tai WW, Olson KR. Lamotrigine-associated reversible severe hepatitis: a case report. *J Med Toxicol* 2008; 4: 258-60.
- 6.- Peyrière H, Dereure O, Breton H, Demoly P, Cociglio M, Blayac JP, et al. Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? *Br J Dermatol* 2006; 155: 422-8.
- 7.- Hashimoto K, Yasukawa M, Tohyama M. Human herpesvirus 6 and drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003; 3: 255-60.
- 8.- Chiou CC, Yang L, Hung SI, Chang YC, Kuo TT, Ho HC, et al. Clinicopathological features and prognosis of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms: a study of 30 cases in Taiwan. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22: 1044-9.
- 9.- The WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring. Uppsala, Centro Colaborador de la OMS para la Vigilancia Farmacéutica Internacional. Vigilancia de la seguridad de medicamentos. Guía para la instalación y puesta en funcionamiento de un centro de farmacovigilancia. Ginebra, Suiza. Organización Mundial de la Salud (OMS), 2001. (Sitio web: <http://www.who-umc.org>, consultado el 25 de junio de 2010).
- 10.- Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30: 239-45.
- 11.- María VA, Victorino R. Development and validation of a clinical scale for the diagnosis of drug-induced hepatitis. *Hepatology* 1997; 26: 664-9.
- 12.- Chapman MS, Zug KA, Lewis LD. Lamotrigine and phenobarbitone-associated hypersensitivity syndrome: resolution without corticosteroids. *Br J Dermatol* 1998; 138: 710-1.
- 13.- Camus C, Lavoué S, Gacouin A, Le Tulzo Y, Lorho R, Boudjéma K, et al. Molecular adsorbent recirculating system dialysis in patients with acute liver failure who are assessed for liver transplantation. *Intensive Care Med* 2006; 32: 1817-25.
- 14.- Kortgen A, Rauchfuss F, Götz M, Settmacher U, Bauer M, Sponholz C. Albumin dialysis in liver failure: comparison of molecular adsorbent recirculating system and single pass albumin dialysis-a retrospective analysis. *Ther Apher Dial* 2009; 13: 419-25.
- 15.- Mitzner SR, Stange J, Klammt S, Koball S, Hickstein H, Reisinger EC. Albumin dialysis MARS: knowledge from 10 years of clinical investigation. *ASAIO J* 2009; 55: 498-502.
- 16.- Rikker C. [Liver support systems today]. *Orv Hetil* 2009; 150: 2299-307.
- 17.- Rusu EE, Voiculescu M, Zilisteanu DS, Ismail G. Molecular adsorbents recirculating system in patients with severe liver failure. Experience of a single Romanian centre. *J Gastrointest Liver Dis* 2009; 18: 311-6.