

# SÍNDROME DE DRESS ASOCIADO A FENOBARBITAL EN PACIENTE PEDIÁTRICO. REPORTE DE CASO

*Dress Syndrome in a pediatric patient associated to Phenobarbital. Case Report.*

Ian Guillén Álvarez<sup>1</sup>, Dinora Alemán Portillo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Médico General, Hospital Escuela Universitario. Tegucigalpa Honduras

**RESUMEN: Introducción:** El síndrome de DRESS por sus siglas en inglés (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms), representa una enfermedad grave (1) potencialmente letal que incluye reacción cutánea, fiebre, anomalías hematológicas e involucro de diversos órganos. **Caso Clínico:** Masculino de 2 años con antecedente de uso de Fenobarbital, quien ingresó con historia de fiebre, adenopatías y rash cutáneo generalizado. En los exámenes de laboratorio se evidenció leucopenia con eosinofilia con elevación de las enzimas hepáticas; se realizaron pruebas de imagen que reportaron hepatomegalia, y nefromegalia bilateral, mostrando evolución satisfactoria inmediata después del retiro de fenobarbital y una terapia esteroidea sistémica. **Discusión:** Al ser una reacción adversa de baja frecuencia que presenta una mortalidad de hasta un 30% se considera de importancia conocer su comportamiento clínico, así como el diagnóstico y manejo.

**Palabras clave:** Exantema, Fenobarbital, Eosinofilia, Hepatomegalia, Hipersensibilidad.

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de DRESS que en inglés significa Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms, representa una enfermedad grave<sup>1</sup> potencialmente letal que incluye reacción cutánea, fiebre, anomalías hematológicas e involucro de diversos órganos<sup>2</sup> asociado a uso de anticonvulsivantes, algunos anti-retrovirales, allopurinol<sup>3</sup>, antifúngicos<sup>4</sup> y antihipertensivos. Se suelen usar diversos nombres, haciendo referencia a la droga responsable de la toxicodermia, como síndrome de hipersensibilidad por anticonvulsivantes. Este síndrome es asociado a la reactivación de virus como el Herpes (VH-6), citomegalovirus y Epstein Barr.<sup>5,6</sup> Los signos y síntomas de esta enfermedad suelen aparecer dentro de un periodo entre dos y ocho semanas posteriores al inicio de la terapia del medicamento relacionado<sup>2</sup> presentando casi el 100% de los pacientes reacciones cutáneas, fiebre y edema peri orbitario, siendo infrecuente la afectación de mucosas. Entre otras manifestaciones esta la afectación orgánica; siendo el hígado el órgano más afectado, seguido de la lesión renal y pulmonar. A la vez se puede observar leucocitosis con atipia linfocitaria en un 30%,<sup>7</sup> eosinofilia, anemia hemolítica e hiperglobulinemia policlonal<sup>7,8</sup>.

El síndrome de DRESS es más frecuente en adultos sin embargo los niños tienen un alto riesgo de presentar la enfermedad, esto es debido a la alta incidencia de episodios convul-

sivos en los primeros 10 años de vida. Es importante por esta razón precisar un diagnóstico oportuno, procurando un abordaje interdisciplinario ya que es una enfermedad que puede alcanzar el 40% de mortalidad<sup>9</sup>. Por lo descrito se realiza este artículo con el objetivo de describir el caso de un paciente pediátrico que presentó síndrome de DRESS secundario al uso de anticonvulsivantes, siendo estos medicamentos de uso común en edades pediátricas, se debe tener en cuenta este síndrome que es de baja incidencia aunque con alta tasa de mortalidad.

## DESCRIPCIÓN DE CASO

Masculino de dos años, con antecedente de uso de fenobarbital hace dos semanas por síndrome convulsivo febril recidivante. Acude a la emergencia por presentar cuadro de 3 días, caracterizado por fiebre (Temperatura axilar 39°C) Cuadro 1. exantema maculo papular pruriginoso y lesiones aisladas que luego confluyen en tronco, y extremidades. Además presento edema peri orbitario y en cara, acompañado de hiporexia, irritabilidad, rinorrea hialina y tos. Al examen físico se encontró hepatomegalia y adenopatías retroauriculares. Se solicitaron exámenes de laboratorio en los que se encuentra leucopenia con predominio de linfocitos y una discreta eosinofilia (2%). En la química sanguínea elevación de las enzimas hepáticas. El ultrasonido abdominal total reporto hígado y ambos riñones aumentados de tamaño, pero de forma y posición normal. Se realizó interconsulta con el servicio de dermatología, quienes al encontrar eosinofilia, rash maculo papular, adenopatías, hepatomegalia y aumento de las transaminasas hepáticas, descartaron un proceso infeccioso o viral y consideraron como hipótesis diagnóstica una reacción alérgica a los barbitúricos. Se retiró el medicamento mostrando mejoría evidente y se inició

Recibido para publicación el 05/2017, aceptado el 07/2017

**Dirección para correspondencia:** Dr. Ian Fernando Guillén Álvarez, Tegucigalpa Honduras (504) 95802737.

Correo Electrónico: ianguillen21@gmail.com dinoaleman.p@gmail.com

**Conflicto de interés.** Los autores declaramos no tener conflictos de interés en relación a este artículo.

**Cuadro 1.** Criterios Regiscar para definir Sd.DRESS como posible probable y definitivo.

Puntuación	-1	0	1	2
Fiebre $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$	No	Sí		
Linfadenomegalia		No	Sí	
Eosinofilia			$0.7-1.499 \times 10^9$	$\geq 1.5 \times 10^9$
Eosinofilia con leucocitos menores a 4000			10%-19.9%	$\geq 20\%$
Linfocitos atípicos		No	Sí	
%SC rash cutáneo		No	$> 50\%$	
Rash cutáneo sugerente de DRESS	No		Sí	
Biopsia sugerente de DRESS	No	Sí		
Involucro hígado		No	Sí	
Involucro riñón		No	Sí	
Involucro músculo/corazón		No	Sí	
Involucro Páncreas		No	Sí	
Involucro a otros órganos		No	Sí	
Resolución $\geq$ a 15 días	No	Sí		
Evaluación de otras causas potenciales: ANA, hemocultivo, serología para VHA, VHB, VHC, clamidia, micoplasma. Si ninguna positiva y $\geq$ de 3 negativas			Sí	
Puntuación final: menos de 2 negativo; 2-3 posible, 4-5 probable, más de 5 definitivo.				

manejo con prednisolona a dosis de 2mg/kg/día, fexofenadina y acetaminofén. Posteriormente se interconsulta con el servicio de neurología pediátrica quienes inician manejo con lorazepam 0.25mg cada 8 horas durante 48 horas de presentar temperatura mayor o igual a 37.8°. Debido a que el paciente se encontraba afebril, con desaparición progresiva del rash (Figura 1), buena evolución clínica y buena respuesta a la suspensión del barbitúrico se inició una disminución paulatina del esteroide sistémico y se dio alta médica con seguimiento en la consulta externa de dermatología y neurología pediátrica.

**DISCUSIÓN**

A pesar de ser más común en personas adultas, los pacientes pediátricos tienen riesgo de desarrollar Síndrome de Dress<sup>2</sup>, como observado en el caso reportado, en el cual dos semanas antes de la sintomatología inicio fenobarbital, lo que permitió establecer diagnóstico diferencial con toxicodermias de inicio agudo como Síndrome de Steven Johnson y Necrólisis epidérmica y con las de aparición crónica como la pustulosis exantemática aguda generalizada<sup>3</sup>. En el caso se describe la fiebre como sintomatología inicial no atribuible a alguna causa evidente (aparato respiratorio ni urinario) que según la literatura está presente en más del 90% de los casos<sup>10</sup>, persistiendo días o semanas. Al examen físico se encontró exantema maculo papular mayor del 50% de superficie corporal total, descrita en la bibliografía como erupción morbiliforme que aparece en el 87% de los pacientes<sup>10</sup>, y edema periorbitario que según la literatura es un signo clínico importante que hace pensar en el síndrome de DRESS<sup>9</sup>. Es frecuente ( más del 70%) la linfadenopatía dolorosa, la cual cede al retirar el fármaco involucrado<sup>10</sup>, el pa-

ciente mostró adenopatías retroauriculares levemente dolorosas. Respecto a los hallazgos laboratoriales se puede encontrar eosinofilia (92.1%), linfocitos atípicos (47.1%) y disminución del número de plaquetas (24%)<sup>10</sup>, importante destacar en el presente caso debido a que el paciente no mostró más que una ligera eosinofilia del 2%, sin leucocitosis, sin poder determinar hallazgo de linfocitos atípicos ya que no se realizó Frotis de sangre periférica. Sin embargo hay que recalcar que la ausencia de estos datos laboratoriales no excluyen el diagnóstico de Dress según criterios de Regiscar<sup>10</sup> (Figura 1).

Según la bibliografía revisada por lo menos un órgano se encuentra afectado, principalmente el hígado (100%) el cual muestra paciente con hepatomegalia demostrada por Ultrasonido, sin elevación evidente de transaminasas que según Osasuna et al<sup>10</sup> se elevan de 10-20 veces sobre su valor normal. Otras complicaciones incluyen: linfadenopatías (52.6%), renales (15.7%), pulmonares (2.6%) y musculares (2.6%) mostrando el



**Figura 1.** Rash al momento de diagnóstico y al egreso.

presente caso nefromegalia bilateral por Ultrasonido sin cuantificar daño ya que no se realizaron pruebas de función renal. Respecto al tratamiento, el primer paso es discontinuar el uso del medicamento que se sospecha o confirma la sintomatología, como se hizo con el paciente descrito en el caso, mostrando mejoría evidente al retirar el fenobarbital, se pueden utilizar esteroides sistémicos como dexametasona y metilprednisolona por 8 semanas, retirándolo progresivamente, como se hizo en este caso, manejado con prednisona, no se necesitó manejo con Inmunoglobulina intravenosa. Está completamente contraindicada la exposición nuevamente al medicamento responsable de desarrollar síndrome DRESS ya que aun con dosis mínimas puede desarrollar reacciones de mayor gravedad como NET, Síndrome Steven Johnson o inclusive producir la muerte<sup>11</sup>.

## CONCLUSIONES

El síndrome de Dress es una toxicodermia potencialmente mortal, la cual produce manifestaciones clínicas como fiebre,

rash cutáneo, edema periorbitario y adenopatías asociadas al inicio de un medicamento, especialmente antibiótico y antimicrobiano aunque también asociados a antirretrovirales, e incluso antihipertensivos<sup>12</sup>. Produce manifestaciones sistémicas múltiples y alteraciones hematológicas las cuales es importante recalcar que su ausencia no excluye el diagnóstico, el cual se deberá realizar en base a los criterios de Regiscar para definirlo en "negativo", "posible", "probable" y "definitivo". La piedra angular de tratamiento es la retirada del medicamento asociado a la toxicodermia<sup>13</sup> y de ser necesario, se pueden utilizar en este orden según la evolución, esteroides orales, sistémicos, inmunoglobulinas intravenosas, plasmaféresis o la combinación esteroides sistémicos/inmunoglobulina IV, vigilando cuidadosamente y/o descartando daño orgánico según las pruebas de función hepática, renal, corazón y tiroides.

**Contribución de los autores:** Los autores contribuyeron en igual medida en el manejo del caso así como en la recolección y análisis de la información para el presente artículo.

## REFERENCIAS

1. Andrea Nogales M et al. Síndrome de DRESS. Experiencia en un hospital pediátrico. Arch Argent Dermatol. 2010;60:47-51 [http://www.archivosdermatol.org.ar/Uploads/60;%2047-51;%202010%20\(c\).pdf](http://www.archivosdermatol.org.ar/Uploads/60;%2047-51;%202010%20(c).pdf)
2. Muciño-Bermejo J et al. Síndrome de DRESS. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2013;51(3):330-5 <http://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2013/im133r.pdf>
3. Castagnino J, Musella R y Palmero D. Síndrome DRESS inducido por fármacos anti tuberculosis. Rev Am Med Resp. 2011;3:141-146 <http://www.scielo.org.ar/pdf/ramer/v11n3/v11n3a07.pdf>
4. L Ramos. Síndrome Dress. Presentación de un caso y actualización. Rev argent dermatol. 2013;94(3) [http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1851-300X2013000300003](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1851-300X2013000300003)
5. L Cuellar et al. Síndrome DRESS desencadenad por psicofármacos. Act Terap Dermatol 2007; 30: 304 [http://www.atdermae.com/pdfs/atd\\_30\\_5-6\\_03.pdf](http://www.atdermae.com/pdfs/atd_30_5-6_03.pdf)
6. Ono Yuko et al. Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome Caused by Carbamazepine Used for the Treatment of Trigeminal Neuralgia. Case Report. Case Reports in Dentistry. 2016; Volume 2016:1-4 <http://dx.doi.org/10.1155/2016/4605231>
7. Cervigón González I et al. Síndrome de DRESS ( Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms ) por sulfonamidas. Med Cutan Iber Lat Am 2006;34(3):120-126 <http://www.medcutan-ila.org/images%5Cpdf/articulos/2006/3/pdf/04-055.pdf>
8. Saha M, Gorai S, Madhab V. Oxcarbazepine-induced drug rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome presenting as exfoliative dermatitis. J Pharmacol Pharmacother 2016;7:142-5 <http://www.jpharmacol.com/article.asp?issn=0976-500X;year=2016;volume=7;issue=3;page=142;epage=145;aulast=Saha>
9. Yıldırım Y et al. Cefuroxime Axetil Related DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) Syndrome. Eur J Gen Med 2016;13(2):161-164 <http://ejgm.org/upload/sayi/1027/EJGM-01462.pdf>
10. Osuna J, Toledo Bahena M et al. Reacción por drogas con eosinofilia: Síndrome DRESS, un gran simulador. DermatologíaCMQ. 2013;11(2):142-147 <http://www.medigraphic.com/pdfs/cosmetica/dcm-2013/dcm132m.pdf>
11. Sánchez X, Merlano C Y Cruz C. Síndrome de hipersensibilidad a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS). Rev Asoc Col Dermatol. 2008;16(3):208- 210 [https://revistasocolderma.org/sites/default/files/sindrome\\_de\\_hipersensibilidad\\_a\\_medicamentos.pdf](https://revistasocolderma.org/sites/default/files/sindrome_de_hipersensibilidad_a_medicamentos.pdf)
12. Salas Antonio et al. Síndrome DRESS inducido por fármacos antituberculosos en un paciente con diabetes mellitus tipo 2. An Fac med. 2012;73(2):159-64 <http://www.redalyc.org/html/379/37923188013/>
13. Román Castellini EV, López Torres O, Ponce Rodríguez FM et al. Síndrome DRESS por ingestión de carbamazepina: reporte de un caso pediátrico. Rev Méd Electrón [Internet]. 2011 Nov-Dic [citado: fecha de acceso];33(6) <http://www.revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/rt/printer-Friendly/889/html>

**ABSTRACT:** The DRESS syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) represents a serious and potentially lethal disease that includes skin reaction, fever, hematological anomalies and involvement of various organs. **Clinical case:** A two-year-old male who uses Phenobarbital for complex febrile seizures, with history of fever, adenopathy, and skin eruption. The laboratory results showed eosinophilia and a rise in liver transaminases; imaging test reported hepatomegaly and bilateral nephromegaly. The patient had a successful recovery after retiring phenobarbital and therapy with steroids. **Discussion:** Because of its rare presentation, with a mortality rate up to 30% it is important to know the clinical relevance of this disease and its proper treatment.

**Keywords:** Exanthema, Phenobarbital, Eosinophilia, Hepatomegaly, drug hypersensitivity.