

# Síndrome DRESS inducido por minociclina con desarrollo de nefritis intersticial aguda

## DRESS syndrome induced by minocycline with development of acute interstitial nephritis

VELINE MARTÍNEZ • BOGOTÁ D.C. (COLOMBIA)

### Resumen

El síndrome DRESS (reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos) es una rara y severa reacción de hipersensibilidad, caracterizado por anormalidades hematológicas y compromiso multiorgánico. Se reporta el caso de una mujer de 35 años con síndrome DRESS inducido por minociclina, la paciente desarrolló falla renal, nefritis intersticial severa, requiriendo manejo de soporte con hemodiálisis. La función renal se normalizó después de ocho semanas de tratamiento con corticosteroides. (*Acta Med Colomb* 2012; 37: 89-92)

**Palabras clave:** *nefritis túbulo intersticial aguda, síndrome DRESS, minociclina.*

### Abstract

DRESS syndrome (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) is a rare and severe hypersensitivity reaction characterized by multiorgan involvement and hematological abnormalities. We present the case of a 35 year old woman with minocycline-induced DRESS syndrome. The patient developed severe interstitial nephritis with renal failure, requiring hemodialysis support management. Renal function returned to normal after eight weeks of treatment with corticosteroids. (*Acta Med Colomb* 2012; 37: 89-92)

**Keywords:** *acute tubule interstitial nephritis, DRESS syndrome, minocycline.*

Dra. Veline Martínez: Residente Segundo Año Medicina Interna, Fundación Universitaria San Martín, Hospital Simón Bolívar. Bogotá D.C. (Colombia)  
Correspondencia: Dra. Veline Martínez  
E-mail: velymartinez@hotmail.es  
Recibido: 10/1/2012 Aceptado: 16/V/2012

### Descripción del caso

Mujer de 35 años que se presenta al servicio de consulta externa de dermatología con cuadro de una semana de evolución que inició con la aparición de erupción eritematosa pruriginosa progresiva comprometió cara, abdomen, tórax y extremidades, cuadro al que posteriormente se adicionó tos seca y disnea progresiva; había consultado al servicio de urgencias en dos oportunidades y fue manejada con acetaminofén, cetirizina y nebulizaciones con salbutamol; consultó por persistencia de síntomas; éstos habían iniciado 17 días después de iniciar tratamiento con minociclina, prescrita para manejo de acné en consulta dermatológica.

La paciente no tenía antecedentes personales significativos. Al examen físico se encontraba alerta, en aceptable estado general, con tensión arterial 120/70, frecuencia cardiaca 70 x min, frecuencia respiratoria 18 x min y temperatura axilar 36.5°C; se destacaba la presencia de adenopatías retroauriculares bilaterales; a la auscultación cardiopulmonar: ruidos cardíacos rítmicos sin soplos, ruidos respiratorios con sibilancias y roncus en ambos campos pulmonares.

El abdomen estaba blando, con ruidos intestinales normales, sin masas ni visceromegalias. En piel erupción

máculo papular generalizada. Múltiples pápulas eritematosas en frente. Al examen neurológico, alerta, sin déficit motor (Figuras 1 y 2).

El diagnóstico inicial fue toxidermia medicamentosa y síndrome DRESS secundario a minociclina, medicación que fue descontinuada; se indicó tratamiento intrahospitalario, para manejo de soporte y para descartar compromiso de otro órgano o sistema; se inició prednisolona, loratadina y salbutamol inhalador. Los paraclínicos de ingreso se pueden observar en la Tabla 1, se destaca en ellos la presencia de eosinofilia y linfocitosis atípica, como datos relevantes en laboratorios de ingreso.

Inicialmente, estos hallazgos hematológicos y los síntomas respiratorios mejoraron. Al cuarto día de hospitalización, la paciente presentó picos febriles, se inició la búsqueda de foco infeccioso, por lo cual se tomó hemograma de control, hemocultivos 2, uroanálisis, urocultivo y radiografía de tórax, encontrando leucocitosis con neutrofilia, llamaba la atención en el uroanálisis la presencia de leucocituria, proteinuria, sin bacteriuria y con Gram de orina negativo; los demás paraclínicos, radiografía de tórax, hemocultivos y TAC de senos paranasales, fueron normales



Figura 1. Manifestaciones cutáneas.



Figura 2. Manifestaciones cutáneas.

(Tabla 1). En los cuatro días siguientes, se observó un deterioro progresivo de la función renal, con aumento progresivo de azoados y disminución del volumen urinario hasta anuria (Tabla 2), fue valorada por el servicio de nefrología, quienes indicaron inicio de pulsos de metilprednisolona (1 g/día por tres días).

Persistió el compromiso de la función renal, a pesar de manejo instaurado, por este motivo y por presencia de estado

hipercatabólico, se decidió inicio de hemodiálisis. Durante esa semana también se observó aumento de aminotransferasas, las cuales retornan a su estado normal en los cuatro días siguientes (Tabla 2). Ante el compromiso sistémico de la paciente se decide descartar como causa de sus síntomas lupus eritematoso sistémico, lupus like, se tomó perfil inmune (ANA, anti-DNA, pANCA, cANCA, anti-RO, anti-La), los cuales fueron reportados como negativos; se evaluó la

Tabla 1. Pruebas de laboratorio.

Parámetro	Valor	Referencia	Unidades
Leucocitos	10.8	4.6-10.2	10 <sup>3</sup> /uL
Neutrófilos	7.8	1.6-8.9	10 <sup>3</sup> /uL
Linfocitos Atípicos	1.7 0.17	0.5-5.1 ninguno	10 <sup>3</sup> /uL
Eosinófilos	1.8	0.1-1.0	10 <sup>3</sup> /uL
HB	13.	12-15	g/dL
Plaquetas	197.	140-450	10 <sup>6</sup> /uL
Glucosa	88	70-110	mg/dL
Albumina	2.2	3.5-5	g/dL
Proteínas totales	3.5	6-8	g/dL
AST	30	13-39	U/L
ALT	19	7-52	U/L
Fosfatasa alcalina	97	34-104	U/L
Rx tórax	normal	normal	normal
Hemocultivos	Negativo	Negativo	Colonias/mm <sup>3</sup>

Tabla 2. Pruebas de función renal y hepática, según momento clínico.

Prueba Fecha	Creatinina	BUN	AST	ALT
Unidades	mg/dL	mgdL	U/L	U/L
20-Oct	0.6	8	30	19
24-Oct	1.4	17	-	-
26-Oct	2.7	33	59	98
27-Oct	5.2	45	-	-
28-Oct	7.0*	54	36	39
29-Oct	6.2	50	-	-
2-Nov	7.4	55	-	-
3-Nov	6.0	31	-	-
4-Nov	4.8	50	-	-
2-Dec	1.3	39	-	-
26-Dec	1.2	30	-	-

\*Inicio de diálisis

Tabla 3. Laboratorio de inmunología.

Parámetro	Valor	Referencia	Unidades
C3	115	90-180	mg/dL
C4	9	10-40	mg/dL
p-ANCA	No reactivo	No reactivo	
c-ANCA	No reactivo	No reactivo	
ANA	No reactivo	No reactivo	
Anti-DNA	No reactivo	No reactivo	
VDRL	No reactivo	No reactivo	
AgsHB	0.45	0.0-0.9 (-)	S/N
AcAgsHB	-2	-8 (-)	mUI/mL
Anti-HVC	Negativo	Negativo	
Elisa VIH	Negativo	Negativo	

función tiroidea, la cual fue normal, se decidió realización de biopsia renal (Tabla 3).

El reporte de biopsia de piel mostró reacción toxidérmica tipo purpúrico (Figura 3).

La paciente recibió 10 sesiones de hemodiálisis, recuperando la diuresis a partir de la sexta sesión, la cual aumentó hasta alcanzar volumen normal en dos semanas. Se tomó nuevo uroanálisis, el cual fue normal; también para esta semana se observó disminución progresiva de azoados, y a las seis semanas tenía creatinina en 1.3 mg/dL y nitrógeno ureico en 29 mg/dL. Se decidió entonces iniciar disminución de la dosis de esteroides, con adecuada respuesta clínica.

Se recibió reporte de biopsia renal, la cual fue compatible con nefritis intersticial severa, negativa para glomerulopatía primaria, lo cual es concordante con el diagnóstico inicial de síndrome DRESS. La paciente actualmente se encuentra en control periódico con servicio de dermatología, nefrología y medicina interna (Figura 4).

### Discusión

La reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos, síndrome DRESS, es una respuesta idiosincrática de hipersensibilidad. Se suele desarrollar 2-6 semanas después del inicio de la medicación responsable, aunque se han descrito casos que se presentan después de largos periodos de tiempo de consumir un fármaco. Se caracteriza por erupción máculo papular eritematosa, acompañada por lo general de compromiso sistémico, los típicos síntomas incluyen fiebre, eosinofilia, linfocitosis atípica y compromiso multisistémico.

Edema intersticial, severo infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario difuso.

Los mecanismos precisos responsables de desarrollo del síndrome de DRESS se desconocen; se han postulado diversos factores implicados en su etiología, principalmente inmunológicos y genéticos y otros relacionados con el fármaco, como la acumulación de metabolitos. La hipótesis

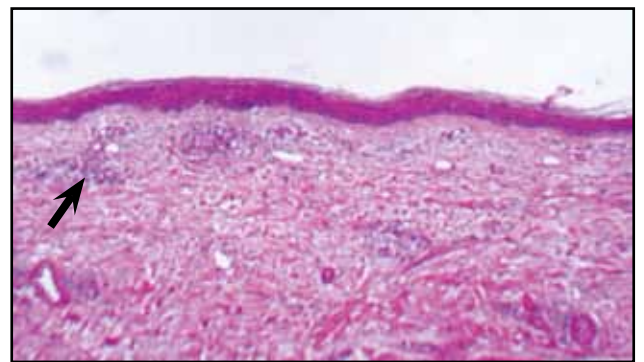
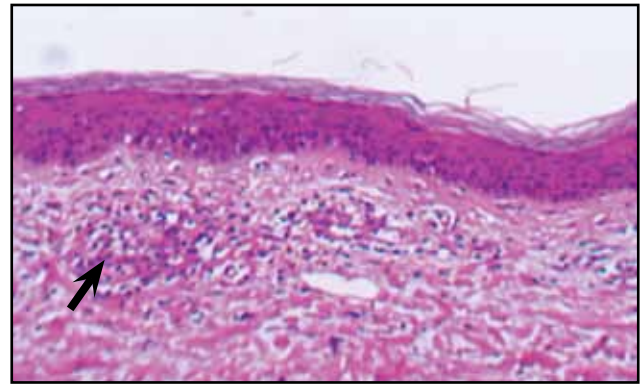


Figura 3. Biopsia de piel: infiltrado inflamatorio perivascular con eosinofilos.

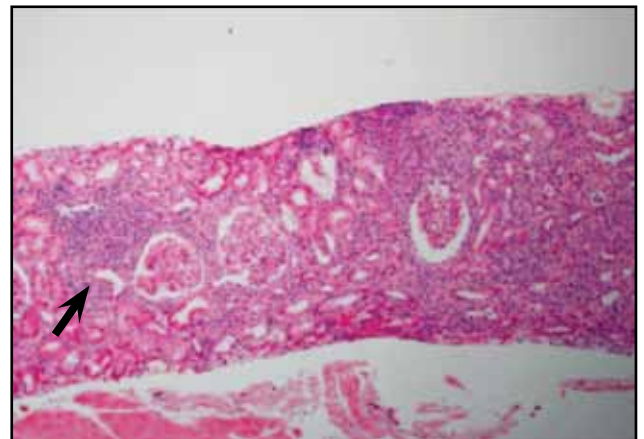


Figura 4. Biopsia renal muestra nefritis intersticial severa.

actualmente más aceptada, considera que se trata de una reacción de hipersensibilidad resultado de anomalías en la detoxificación de los metabolitos activos de los medicamentos. Los efectos tóxicos de estos metabolitos sobre las células dispara la respuesta inmunológica, responsable de las manifestaciones clínicas en los pacientes. Se ha reportado una asociación entre síndrome DRESS y la reactivación de virus, entre ellos el virus del herpes humano-6 (HHV-6); el papel del virus no es claro, se considera que puede actuar como disparador de la respuesta autoinmune, interfiriendo con enzimas responsables de la detoxificación de medicamentos.

El compromiso multiorgánico, como se describe en el caso presentado, se da paso a paso después de la suspensión del medicamento. Los órganos más afectados en orden de frecuencia son piel, hígado, pulmón, riñón, corazón y más raramente sistema nervioso central (SNC), tiroides, páncreas, colon, músculo y serosas.

Este síndrome se ha descrito asociado con el uso de múltiples fármacos; los medicamentos más frecuentemente involucrados son los anticonvulsivantes aromáticos y las sulfonamidas, pero otras drogas y enfermedades virales también han sido asociadas con esta entidad clínica.

La minociclina, una tetraciclina semisintética, es un antibiótico empleado para el tratamiento del acné vulgar porque tiene actividad antiinflamatoria y antimicrobiana frente a *Propionibacterium acnes*, ha sido reportada más frecuentemente asociada a toxicidad hepática.

En nuestro caso se presenta una paciente con reacción de hipersensibilidad a minociclina, con compromiso multisistémico secuencial, donde el compromiso mayor fue a nivel renal, que apareció después de suspender la medicación; también tuvo compromiso hematológico, pulmonar y hepático. El compromiso renal consistió en desarrollo de injuria renal aguda, tipo nefritis intersticial, con compromiso severo de la función renal, la cual fue inicialmente refractaria al tratamiento con corticoesteroides, requiriendo terapia dialítica por cuatro semanas, con posterior restablecimiento de la función renal y la diuresis.

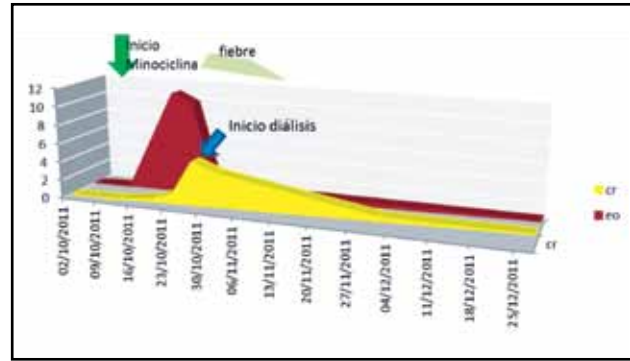
La mortalidad asociada con el síndrome DRESS se aproxima al 10%, secundario principalmente al compromiso hepático y renal.

El tratamiento incluye suspensión de la medicación, cuidado de soporte, manejo sintomático. En los casos leves puede ser suficiente el manejo con antihistamínicos y esteroides tópicos. Se recomienda el uso de corticoides sistémicos cuando se evidencia compromiso orgánico.

El uso de corticoesteroides sistémicos en el manejo de síndrome DRESS, está soportado por observaciones clínicas, pero no hay ensayos clínicos que comparen el manejo de soporte de acuerdo con el órgano comprometido con el uso de esteroides, ni estudios que comparen diferentes dosis de esteroide en el tratamiento de estos pacientes. Ocasionalmente, se requiere el uso de agentes inmunosupresores adicionales para el mejoramiento de la función de un órgano.

### Conclusiones

El caso descrito muestra un típico síndrome DRESS severo secundario a minociclina, con compromiso multiorgánico que incluyó piel, pulmón, riñón, hígado y sangre, el cual se dio secuencialmente. El inicio de la lesión renal: nefritis intersticial aguda, se presentó posterior al compromiso de otros sistemas, la respuesta al uso de esteroides a dosis



Gráfica 1. Comportamiento clínico y de la función renal.

estándar fue insuficiente, a pesar de suspender el fármaco responsable y del manejo de soporte.

Los pacientes con síndrome DRESS que se muestran relativamente resistentes a los corticoesteroides pueden requerir ser tratados con un curso más prolongado de la medicación.

### Consentimiento

Se obtuvo consentimiento de la paciente para la publicación de este caso acompañado de imágenes.

### Agradecimientos

Dr. Alfredo Pinzón Junca, médico internista; Pontificia Universidad Javeriana, Hospital Simón Bolívar, Hospital Universitario La Samaritana.

### Referencias

1. Patrice Cacoub, Philippe Musette, Vincent Descamps, Olivier Meyer, Chris Speirs, Laetitia Finzi, et al. The DRESS Syndrome: A Literature Review. *Am J Med* 2011; **124**(7): 588-97.
2. S. A. Walsh and D. Creamer. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a clinical update and review of current thinking. *Clin Exp Dermatol* 2011; **36**(1): 6-11.
3. Inês Lobo, Márcia Ferreira, Glória Velho, Madalena Sanches, Manuela Selores. ERUPÇÃO A FÁRMACO COM EOSINOFILIA E SINTOMAS SISTÉMICOS (Síndrome DRESS). *Acta Med Port* 2008; **21**: 367-372.
4. Natalia Fernández-Chico e Isabel Bielsa Marsol. Síndrome de Hipersensibilidad a fármacos. *Piel* 2003; **18**(5): 252-8.
5. SJ Um, SK Lee, YH Kim, KH Kim, CH Son, MS Roh, MK Lee. Clinical Features of Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome in 38 Patients. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010; **20**(7): 556-562.
6. Yoshiro Fujita, Midori Hasegawa, Kuihiro Nabeshima, Makoto Tomita, Kazutaka Murakami, Shigeru Nakai, et al. Acute Kidney Injury Caused by Zonisamide-Induced Hypersensitivity Syndrome. *Inter Med* 2010; **49**: 409-413.
7. Werner J. Pichler, Dean J. Naisbitt, B. Kevin Park. Immune pathomechanism of drug hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2011; **127**: 74-81.
8. Jean-François Augusto, Johnny Sayegh, Am'elie Simon, Anne Croue, Jean-Marie Chennebault, Maud Cousin and Jean-François Subra. A case of sulphasalazine-induced DRESS syndrome with delayed acute interstitial nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2009; **24**: 2940-2942.
9. Vincent Descamps, Sylvie Ranger-Rogez, Philippe Musette, Annick Barbaud. Le DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms). *Revue du rhumatisme monographies* 2011; **78**: 197-200.
10. Ximena Sánchez, Cesar Merlano, Claudia Marcela Cruz. Síndrome de hipersensibilidad a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS). *Rev Asoc Col Dermatol* 2008; **16** (3): 208-210.