



Revista Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología

www.elsevier.es/rot



NOTA CLÍNICA

Síndrome de DRESS como complicación de la antibioterapia en niños tratados por infecciones ortopédicas. A propósito de 2 casos



A. Ramírez^{a,*}, J.C. Abril^a y J. Cano^b

^a Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología, Hospital Universitario del Niño Jesús, Madrid, España

^b Servicio de Pediatría, Hospital Universitario del Niño Jesús, Madrid, España

Recibido el 1 de marzo de 2014; aceptado el 20 de mayo de 2014

Disponible en Internet el 20 de julio de 2014

PALABRAS CLAVE

Síndrome de DRESS;
Antibioterapia;
Niños. Infección
ortopédica

KEYWORDS

DRESS syndrome;
Antibiotic therapy;
Children;
Osteoarticular
infection

Resumen La infección osteoarticular en el niño es frecuente por debajo de los 10 años. El tratamiento consiste en la administración de antibióticos y en algunos casos tratamiento quirúrgico. El tiempo de antibioterapia varía, desde 2 semanas para las artritis, hasta 6 semanas en casos de osteomielitis más abigarradas. Algunos de estos medicamentos poseen complicaciones individuales directas con baja repercusión clínica.

Existen diferentes cuadros de hipersensibilidad a drogas descritos en la población infantil. El síndrome de DRESS consiste en una toxicodermia grave, que en ocasiones incluso puede comprometer la vida. Se caracteriza por fiebre elevada, mal estado general, adenopatías, y exantema. Desde el punto de vista clínico son síntomas superponibles a una exacerbación del proceso infeccioso previo por el que el paciente inició el tratamiento. Generalmente aparece afectación de órganos internos (sobre todo el hígado) y alteraciones hematológicas, que pueden hacer pensar en un cuadro séptico general.

Presentamos dos casos de infección osteoarticular bacteriana en niños que fueron tratados con antibióticos y que presentaron este cuadro. Ambos regresaron tras la retirada de la medicación antibiótica.

© 2014 SECOT. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

DRESS syndrome due to antibiotic therapy of osteoarticular infections in children: two case reports

Abstract Osteoarticular infection in children frequently occurs before 10 years of age. Surgical drainage is sometimes required, whereas acute osteomyelitis can be treated with antibiotic therapy alone. The duration of antibiotic therapy varies, 2 weeks is sufficient for septic arthritis,

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: Ramirezab@gmail.com (A. Ramírez).

whereas 6 weeks is often required for complicated cases. Some of these antibiotic drugs present direct complications with low clinical impact in certain individuals.

Hypersensitivity to these drugs causes different reactions in children. DRESS syndrome (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) is a severe and potentially life-threatening drug reaction. It is characterised by high fever, malaise, lymphadenopathy and skin rash. From a clinical perspective, these symptoms can lead to an exacerbation of the initial infectious process for which treatment was commenced.

The liver is the organ most often affected in DRESS syndrome associated with haematological changes, potentially similar to sepsis.

We present two cases of children with osteoarticular infections who developed DRESS syndrome after antibiotic therapy. Both patients made a complete recovery after cessation of the antibiotic drugs used.

© 2014 SECOT. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La infección osteoarticular en el niño suele producir dolor local, enrojecimiento, impotencia funcional y frecuentemente fiebre alta en casos de artritis séptica siendo menos elevada en casos de osteomielitis agudas o crónicas. Dependiendo del germen pueden además presentar rash cutáneo y adenopatías locales a la infección.

La causa más frecuente de infección osteoarticular en la edad pediátrica es la hematológica. Un germen, generalmente de origen respiratorio o gastrointestinal, pasa a la sangre pudiendo colonizar una articulación o una zona ósea a distancia. El tratamiento inicial se basa en la administración de antibióticos de amplio espectro y drenaje quirúrgico en los casos que lo precisen. El tiempo de antibioterapia varía según el proceso infeccioso, pudiendo durar largos periodos de tiempo. Algunos de estos medicamentos poseen complicaciones individuales directas con baja repercusión clínica. Estas complicaciones suelen remitir tras la retirada del fármaco¹.

Se han descrito diferentes cuadros de hipersensibilidad a drogas en la población infantil¹⁻⁴. Existe una toxicodermia grave, el síndrome de DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms)²⁻⁴, que consiste en la aparición tardía de fiebre y alteración del estado general en un paciente tratado previamente de un proceso infeccioso. El cirujano lo primero que piensa es en un empeoramiento del cuadro inicial y en un fracaso del manejo médico o quirúrgico del proceso. Este síndrome se caracteriza por fiebre elevada, adenopatías, exantema, afectación de órganos internos (sobre todo el hígado) y alteraciones hematológicas, que en ocasiones incluso puede comprometer la vida del paciente.

El síndrome de DRESS fue propuesto por Bouquet et al.⁵ en 1996. Aun hoy en día no están bien definidos sus criterios diagnósticos ni su etiopatogenia, se sabe que es un cuadro de hipersensibilidad familiar a medicamentos. Los fármacos implicados con más frecuencia son los anticonvulsivos, antirretrovirales y los antibióticos, que son los que más afectan al cirujano ortopédico (penicilina y derivados, cefalosporinas, sulfonamidas, minociclina)^{6,7}.

Los síntomas suelen comenzar entre la 2.ª y 4.ª semana del inicio del tratamiento de la infección osteoarticular, siendo la fiebre elevada (39 °C a 41 °C) el síntoma inicial. Después aparecen las lesiones cutáneas. La afectación sistémica suele ocurrir una o dos semanas después del inicio de la fiebre, alterándose la función hepática de forma importante⁷.

El tratamiento consiste en la suspensión inmediata del fármaco responsable. En casos de afectación sistémica grave la administración de corticosteroides sistémicos mejora el cuadro y el pronóstico del proceso⁷.

Presentamos dos casos de infección osteoarticular bacteriana en niños que fueron tratados con antibióticos y que presentaron este cuadro. La superposición de síntomas entre una reactivación infecciosa y el síndrome de DRESS debe hacernos estar atentos ante un niño al que se le administran antibióticos y comienza de nuevo con fiebre, afectación del estado general, rash cutáneo y adenopatías. El diferente tratamiento de ambos cuadros nos obliga a conocer dicho síndrome.

Primer caso

Presentamos el caso de un niño de 7 años, sin antecedentes de interés. Había sido tratado en otro centro por cuadro de artritis séptica de rodilla derecha, mediante artrocentesis repetidas y antibioterapia intravenosa (cloxacilina y cefotaxima durante 14 días). La analítica en el momento del ingreso fue: leucocitos: $19,5 \times 1.000/\mu\text{L}$ (neutrófilos 75%, eosinófilos 1,8%); Hb: 12,3 g/dl; Hcto: 36,3% y plaquetas: $469 \times 1.000/\mu\text{L}$. Bioquímica general con enzimas hepáticas normal. PCR: 3,4 mg/dl.

Tras una mejoría clínica inicial, a los 7 días del ingreso comienza con picos febriles de 40 °C. La analítica a los 11 días del ingreso muestra deterioro de la función hepática (GOT: 501 U/L, GPT: 555 U/L) y del hemograma (leucocitos $3.200 \times 1.000/\mu\text{L}$, Hb: 10,1 g/dl, plaquetas: $163 \times 1.000/\mu\text{L}$).

Con el diagnóstico de síndrome febril prolongado y bicitopenia es trasladado a nuestro centro. El paciente presentaba mal estado general, fiebre de 39 °C y discreto exantema en zona toracoabdominal. La analítica al ingreso fue: leucocitos

$2,91 \times 1.000/\mu\text{L}$ (neutrófilos $1,69 \times 1.000/\mu\text{L}$, con linfocitos atípicos); Hb: 9,9 g/dl; Hcto: 28,7%; GOT: 597 U/L; GPT: 496 U/L; GGT: 109 U/L; LDH: 1.140 U/L; PCR: 7,8 mg/dl; VSG: 78 mm). El estudio de coagulación fue normal.

En el momento del ingreso la rodilla presentaba una exploración clínica anodina con dolor en los puntos de entrada de las punciones. Se decidió retirar antibioterapia hasta completar estudio. Al día siguiente el paciente permaneció afebril, con mejoría del estado general.

Los marcadores de hepatitis, serología citomegalovirus y Epstein-Barr fueron negativos. Ferritina sérica de 11.894 ng/ml, transferrina 193 mg/dl. Factor reumatoide y ANA negativos. La ecografía hepática mostró discreta hepatomegalia. El estudio de médula ósea fue negativo.

A los dos días de retirar el antibiótico el hemograma mejoró con leucocitos $5,54 \times 1.000/\mu\text{L}$ (neutrófilos $2,62 \times 1.000/\mu\text{L}$); Hb: 10,5 g/dl; Hcto: 30,2%; plaquetas $311 \times 1.000/\mu\text{L}$, así como las enzimas hepáticas (GOT: 68 U/L; GPT: 298 U/L; GGT: 100 U/L; LDH: 594 U/L); PCR: 2,9 mg/dl; ferritina: 5.317 ng/ml.

Se dio de alta a los seis días del ingreso por la excelente evolución clínica y analítica. A los 20 días de la retirada de los antibióticos el paciente presentó hemograma y enzimas hepáticas normales.

Segundo caso

Se trata de un niño de 8 años y 7 meses, sin antecedentes de interés. Comenzó con dolor en antepié y a los 4 días apareció fiebre y enrojecimiento intenso sobre el primer metatarsiano y cuña. La analítica mostró leucocitosis y aumento en los reactantes de fase aguda. El estudio mediante radiología simple y RM mostró una alta sospecha de osteomielitis, por lo que se inició tratamiento mediante cloxacilina, 150 mg/kg/día y cefotaxima 200 mg/kg/día por vía intravenosa. La mejoría del cuadro fue clara y a la segunda semana el paciente estaba asintomático.

Sin embargo el día 16 de evolución comenzó con fiebre alta de 39-40° y mal estado general. Posteriormente apareció rash maculopapuloso en tronco y extremidades con prurito, adenopatías en zona cervical, submaxilar izquierda e inguinales, dolor a la palpación en hipocondrio derecho y hepatomegalia de 2 cm. No presentaba dolor ni tumefacción en zona del metatarsiano afectado. La analítica mostró leucopenia ($1,88 \times 1.000/\mu\text{L}$, neutrófilos 2,4%, eosinófilos 1,1%, con linfocitos activados), y trombopenia ($43 \times 1.000/\mu\text{L}$), sin anemia. Asimismo presentó afectación hepática (GOT: 548 U/L, GPT: 281 U/L; GGT: 294 U/L, LDH: 2.528 U/L) y VSG: 32 mm con PCR: 9,8 mg/dl. El estudio de coagulación fue normal.

Ante la sospecha de una reacción medicamentosa se retiraron los antibióticos. El paciente permaneció afebril durante todo el ingreso. Al día siguiente las lesiones maculopapulosas se extienden a cara y miembros superiores y aparece una reacción gastrointestinal con dolor abdominal y gastroenteritis, que se resuelven en tres días. Las lesiones cutáneas comenzaron a desaparecer al cuarto día del ingreso.

Los marcadores de hepatitis, serología citomegalovirus, Epstein-Barr y reacción de Paul Bunnell fueron negativos. Se objetivó una ferritina sérica de 26.820 ng/ml. Estudio de

inmunología y autoinmunidad normales y virus herpes 6 y 7 negativos.

Se realizó ecocardiografía y ecografía abdominal que fueron normales. No se realizó estudio de médula. Al día siguiente del ingreso y retirada de antibióticos se objetiva una clara mejoría de los parámetros analíticos. A los tres días presentó leucocitos $4,33 \times 1.000/\mu\text{L}$ (neutrófilos 13%); Hb: 12,8 g/dl; plaquetas $81 \times 1.000/\mu\text{L}$; GOT: 218 U/L; GPT: 196 U/L; GGT: 238 U/L; LDH: 1.481 U/L; PCR: 4,9 mg/dl y ferritina: 5.456 ng/ml.

Se dio de alta a los nueve días del ingreso afebril y sin lesiones cutáneas. A los 22 días de la retirada de los antibióticos el paciente presentó hemograma y enzimas hepáticas normales.

Discusión

Los procesos infecciosos osteoarticulares son frecuentes en la población infantil. La morbilidad ha disminuido en las últimas décadas gracias primero al tratamiento antibiótico y segundo a las mejoras en el diagnóstico y en el tratamiento quirúrgico. No obstante, el tratamiento mediante antibióticos no está exento de complicaciones, que el cirujano ortopédico debe conocer para su manejo precoz.

Los casos de toxicodermia grave secundarios al tratamiento antibiótico en niños es rara, pero debe ser tenida en cuenta dada su grave repercusión general. En 1996 Bouquet et al.⁵ propuso el término de síndrome de DRESS en un intento de describir esta entidad clínica. Consiste en una reacción de hipersensibilidad idiosincrásica grave a un fármaco. El diagnóstico de este cuadro puede ser complejo ya que no existen unos criterios diagnósticos establecidos. Se acepta como criterios diagnósticos principales del síndrome de DRESS⁵: fiebre, erupción cutánea generalizada, a veces pruriginosa, alteraciones hematológicas: eosinofilia ($>1.500/\text{mm}^3$) y/o linfocitos atípicos; afectación sistémica: adenopatías y/o hepatitis (aumento de transaminasas más de dos veces el valor normal) y/o nefritis intersticial y/o neumonitis intersticial y/o carditis.

La patogenia de este proceso no es clara^{8,9}. Se ha relacionado con un exceso de productos metabólicos tóxicos secundarios a una alteración de las enzimas detoxificadoras de los fármacos. Estos productos tóxicos desencadenan una respuesta inmunológica al actuar como haptenos o al ocasionar un daño oxidativo en las células. Por otro lado se han descrito mutaciones en los genes que codifican estas enzimas, esto puede explicar la asociación en algunas familias y la predisposición en la raza negra. La inmunosupresión puede ser un factor predisponente individual, sobre todo si se asocia a una primoinfección o reactivación de la infección por virus herpes 6 y 7, a citomegalovirus y al virus Epstein-Barr. En los dos casos presentados no se ha encontrado ningún factor predisponente asociado al proceso.

La incidencia es variable según el fármaco responsable, difiere entre 1/1.000 a 1/10.000 pacientes⁶. Varios son los fármacos implicados, siendo los antiepilépticos (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína) los más frecuentes. También se han descrito casos secundarios al uso de antibióticos (vancomicina, sulfonamidas, betalactámicos) y al ibuprofeno⁶. En nuestro hospital, al igual que en otros centros, está

protocolizado el empleo de cloxacilina asociada a cefotaxima para el tratamiento de las infecciones osteoarticulares en la infancia. Hasta el momento, estos son los dos únicos casos documentados en el Servicio de Traumatología como reacción grave durante el tratamiento por infección osteoarticular.

Habitualmente el cuadro se inicia con fiebre elevada (39° a 41°), inexplicable debido a la mejoría previa de los síntomas de la infección. Seguidamente aparece rash cutáneo, generalmente eritematoso morbiliforme que puede afectar la cara, el tronco y las extremidades, también se han descrito eritrodermia generalizada, erupción pustulosa, lesiones en forma de diana, mucositis o edema facial⁶. El problema diagnóstico que se le plantea al cirujano es la discriminación de los síntomas superponibles de esta entidad y de los síntomas de la infección inicial. Como se ha descrito ambos presentan fiebre, eritrodermia y adenopatías. En el caso del síndrome de DRESS, si el cuadro continúa se produce la afectación sistémica con afectación linfática, hemática y hepática, en ocasiones, afectación renal (nefritis), pulmonar (neumonitis), cardíaca (miocarditis) y gastrointestinal (gastroenteritis, deshidratación), como el segundo de nuestros casos.

Las adenopatías generalizadas aparecen hasta en el 75% de los casos. Al igual que en algunas infecciones osteoarticulares es frecuente la aparición de leucopenia o linfopenia que suele preceder en semanas a la leucocitosis típica. En el 30% de los casos hay eosinofilia, que aparece a partir de las dos semanas del inicio del cuadro. Puede haber trombopenia y/o anemia asociada.

El hígado es el órgano que se afecta con más frecuencia, produciendo grados variables de hepatitis. Puede aparecer hepatoesplenomegalia. Las enzimas hepáticas están elevadas hasta en el 70% de los casos. En la mayoría de los casos tarda semanas en normalizarse una vez retirado el fármaco responsable. Generalmente produce una hepatitis anictérica sin colangitis. Los virus causantes de hepatitis son negativos. La afectación hepática puede causar fallo hepático fulminante siendo la causa del trasplante hepático y la causa más frecuente de muerte de este proceso. En niños la afectación hepática grave es más rara pero es preciso tenerla en cuenta ya que es la principal causa de muerte. Esta hepatopatía sin embargo no suele aparecer en casos de infección osteoarticular y puede ser el indicio del diagnóstico de sospecha del síndrome de DRESS. Ante la sospecha clínica de esta toxicodermia es preciso realizar al menos un hemograma, bioquímica con perfil hepático y renal. En la mayoría de los casos el manejo debería realizarse en una unidad de cuidados intensivos.

En el diagnóstico diferencial hay que tener en cuenta el rash de causa vírica, la mononucleosis infecciosa, otras toxicodermias, enfermedad de Kawasaki y otras vasculitis, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Still, sepsis, linfomas y leucemias. Sobre todo, en niños tratados por un proceso infeccioso debe realizarse el diagnóstico diferencial de una reactivación de la infección inicial con aparición de sepsis.

El tratamiento consiste en la retirada del fármaco responsable, por lo tanto es preciso un alto índice de sospecha, ya que esta medida es lo que evita el daño orgánico. Una vez retirado el fármaco la evolución suele ser

favorable, en ocasiones la afectación hepática puede persistir algunas semanas. En los casos de afectación grave, la mortalidad puede ocurrir hasta en un 10% de los casos¹⁰. Los glucocorticoides sistémicos orales (0,5 a 1 mg/Kg/día) son actualmente el tratamiento de elección cuando la afectación orgánica es importante. En los dos casos aquí descritos la recuperación fue rápida tras la retirada inicial del antibiótico.

El problema a resolver por el cirujano es la decisión de retirar el antibiótico a expensas de reactivar la infección osteoarticular. El síndrome de DRESS aparece entre 2 y 3 semanas después del inicio del antibiótico responsable. Generalmente este periodo de tiempo suele ser suficiente para mejorar el cuadro clínico y los parámetros analíticos de una infección osteoarticular.

En general, la mayoría de los pacientes con síndrome de DRESS presentan una recuperación completa una vez retirado el fármaco responsable. Los niños presentan mejor pronóstico que los adultos, sin desarrollo de secuelas y con una recuperación más rápida.

Conclusiones

La infección osteoarticular en la infancia es frecuente y generalmente se resuelve con el tratamiento adecuado. Las reacciones farmacológicas de los antibióticos normalmente empleados en niños suelen ser escasas y de fácil resolución. Sin embargo, hay casos descritos de toxicodermias graves, como el síndrome de DRESS, que deben ser tenidos en cuenta, dada su grave repercusión. Los síntomas iniciales de este cuadro pueden confundir al cirujano ortopédico, haciendo pensar en una reactivación del cuadro infeccioso inicial. El mantenimiento del antibiótico responsable puede dar lugar a lesiones orgánicas graves que comprometan la vida del paciente.

Nivel de evidencia

Nivel de evidencia III.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

1. Yilmaz O, Ertoy Karagol IH, Bakirtas A, Topal E, Celik GE, Demirsoy MS, et al. Challenge-proven nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity in children. *Allergy*. 2013.

2. Schmutz JL, Trechot P. DRESS associated with azithromycin in a child. *Ann Dermatol Venereol*. 2013;140:75.
3. Fujiwaki T, Yoshikawa T, Urashima R, Ishioka C. Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms induced by cefotaxime and ampicillin. *Pediatr Int*. 2008;50:406–8.
4. Antunez C, Blanca-Lopez N, Torres MJ, Mayorga C, Perez-Inestrosa E, Montañez MI, et al. Immediate allergic reactions to cephalosporins: evaluation of cross-reactivity with a panel of penicillins and cephalosporins. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117:404–10.
5. Bouquet 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;1:250–7.
6. Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: Part I. Clinical perspectives. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68:693.
7. Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: Part II. Management and therapeutics. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68:709.
8. Descamps V, Valance A, Edlinger C, Fillet AM, Grossin M, Lebrun-Vignes B, et al. Association of human herpesvirus 6 infection with drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. *Arch Dermatol*. 2001;137:301–4.
9. Criado PR, Avancini J, Santi CG, Medrado AT, Rodrigues CE, de Carvalho JF. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a complex interaction of drugs, viruses and the immune system. *Isr Med Assoc J*. 2012;14:577–82.
10. Tas S, Simonart T. Management of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS syndrome): an update. *Dermatology*. 2003;206:353–6.