

Luis Téllez Villajos^{a,*}, Borja Hinojal Olmedillo^b,
 Víctor Moreira Vicente^a, Jose Luis de la Calle Reviriego^b,
 Carla Senosiain Lalastra^a y José Ramón Foruny Olcina^a

^a Servicio de Gastroenterología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

^b Servicio de Anestesiología y Reanimación, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

Autor para correspondencia.

Correo electrónico: luistevilla@gmail.com

(L. Téllez Villajos).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2014.03.010>

Elevación de enzimas pancreáticas y edema facial. Síndrome de DRESS



Elevation of pancreatic enzymes and facial edema. DRESS syndrome

El síndrome de DRESS, acrónimo de *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, es un tipo de hipersensibilidad a fármacos infrecuente con una mortalidad cercana al 10%¹.

Describimos el caso de una mujer de 60 años con antecedentes de vitiligo, hipertensión arterial, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, obesidad clase II, enfermedad renal crónica por nefroangioesclerosis en estadio III y anemia multifactorial. Acudió a nuestro centro por haber presentado en los últimos 4 días intenso prurito generalizado, exantema cutáneo, edema facial y fiebre termometrada de hasta 38°C. En la anamnesis además destacaba la presencia de astenia, ligera sensación disneica, tos poco productiva, mialgias y artralgias generalizadas de una semana de evolución. Refería que 36 días antes había iniciado tratamiento con *atorvastatina* 20 mg/día, *olmesartán/hidroclortiazida* 20/25 mg/día y *fenofibrato* 200 mg/día. En la valoración inicial se comprobó la presencia de edema facial de predominio en párpados y labios así como la presencia de áreas cutáneas hipopigmentadas compatibles con el diagnóstico previo de vitiligo sobre las que aparecían máculas y manchas eritematosas, distribuidas en las zonas fotoexpuestas, de aspecto descamativo y con signo de Nikolsky negativo (fig. 1). En la auscultación se apreciaban crepitantes secos bilaterales. Analíticamente destacaba la presencia de eosinofilia (1.500 eosinófilos/mm³) con recuento normal de leucocitos; elevación de las enzimas hepáticas: AST 373 UI/L (4-50 UI/L), ALT 401 UI/L (5-40 UI/L), bilirrubina total 1,91 mg/dL (0,2-1,2 mg/dL), fosfatasa alcalina 285 UI/L (42-141 UI/L), GGT 1.086 UI/L (7-30 UI/L), LDH 483 UI/L (140-240 UI/L); y de las enzimas pancreáticas: lipasa 346 UI/L (42-141 UI/L) y amilasa 202 UI/L (42-141 UI/L). Los niveles de creatinina eran de 2,30 mg/dL (0,3-1,1 mg/dL), y 3 meses antes eran de 1,50 mg/dL, sin coagulopatía asociada. En la radiografía de tórax se visualizaba derrame pleural izquierdo e infiltrado intersticial bilateral. En el frotis sanguíneo se comprobó la presencia de linfocitos atípicos. Los estudios serológicos de virus de la hepatitis A, B y E, el ARN del virus de la hepatitis C, VIH y los virus de la familia herpes (CMV, VEB, parvovirus B19, VVZ y VHH6), descartaron proceso viral agudo. El

estudio de autoinmunidad fue negativo y los hemocultivos fueron estériles. La ecografía abdominal y el ecocardiograma no revelaron alteraciones significativas. Al ingreso se suspendió el tratamiento con olmesartán/hidroclortiazida y fenofibrato, manteniendo la atorvastatina. Al quinto día presentó un empeoramiento analítico y clínico con incremento de la disnea y disminución de su clase funcional. Ante esta mala evolución se decidió suspender la atorvastatina y se inició tratamiento con metilprednisolona a dosis de 1 mg/kg/día vía oral. Tras 15 días de corticoterapia presentó franca mejoría clínica y analítica, con normalización de la cifra de eosinófilos, transaminasas, enzimas pancreáticos y creatinina. Fue dada de alta con una pauta descendente de corticoides de 4 semanas y con nueva medicación antihipertensiva e hipolipemiente, sin recaídas hasta la fecha.



Figura 1 a. Afectación cutánea del síndrome de DRESS pretratamiento. Figura 1 b. Después del tratamiento con corticoides tópicos y sistémicos.

El síndrome de DRESS es un raro trastorno sistémico que, a diferencia de otras reacciones adversas a medicamentos, se presenta con un periodo de latencia más largo que varía entre 1-6 semanas tras el inicio del tratamiento¹. Existen varias teorías que intentan explicar la fisiopatología de este síndrome, destacando la importancia de la reactivación de virus de la familia herpes, como el virus herpes tipo 6, virus herpes tipo 7, citomegalovirus y el virus de Epstein-Barr, si bien esta no se consigue demostrar en todos los casos. La compleja interacción entre el agente viral, el fármaco y la inadecuada hiperactivación del sistema inmune no ha podido ser esclarecida².

El listado de fármacos que se han asociado con este cuadro es muy extenso, ampliándose día a día con nuevas comunicaciones. Los fármacos más frecuentemente implicados han sido el alopurinol¹, anticonvulsivantes³, antibióticos, antirretrovirales y algunos nuevos antivirales⁴. En la literatura encontramos un solo caso relacionado con atorvastatina⁵. No obstante, no hemos podido recoger ningún caso previamente descrito con el uso de olmesartán ni de hidroclorotiazida. Dado que cronológicamente no hay diferencias entre los 3 fármacos y no es posible realizar una prueba de provocación por motivos éticos; no podemos determinar cuál de ellos es el que realmente precipitó la aparición del cuadro, o bien si esta pudiera darse como resultado de la interacción entre ellos. La única evidencia en la literatura nos permite sospechar que la atorvastatina podría ser el medicamento responsable.

La afectación cutánea es la más frecuente¹. Consiste en la aparición de edema facial, presente en el 50% de los casos, y de un exantema cutáneo eritemato-descamativo y confluyente. Son muchas las formas descritas y ninguna de ellas patognomónica, no obstante, la afectación inicial exclusiva en áreas fotoexpuestas, como en el caso presentado, no se ha descrito hasta la fecha como manifestación inicial del síndrome de DRESS.

El fallo hepático es la primera causa de muerte y, tras la piel y el sistema hematopoyético, el órgano más frecuentemente afectado¹. En torno al 60% de los casos aparece una elevación de las enzimas de citólisis y LDH. La biopsia no es necesaria para el diagnóstico y solo se realizará en caso de duda. Aunque en la mayor parte de pacientes la alteración del perfil hepático es leve y se resuelve de manera autolimitada se pueden dar casos de fallo hepático fulminante que requieran trasplante hepático⁶.

El daño renal se manifiesta en forma de nefritis intersticial, pudiendo aparecer proteinuria en rango no nefrótico y leucocituria. Los pacientes con enfermedad renal crónica, como la paciente del caso presentado, tienen una mayor predisposición a presentar fracaso renal agudo.

La neumopatía intersticial difusa es la afectación pulmonar más frecuente en el síndrome de DRESS¹. Otra manifestación poco habitual, presente en nuestro caso, es el derrame pleural.

La reacción pancreática en el síndrome de DRESS es rara y puede cursar en forma de pancreatitis⁷ o con elevación de las enzimas pancreáticas sin traducción clínica significativa, tal y como comprobamos en nuestra paciente.

El diagnóstico de síndrome de DRESS se basa en una importante sospecha clínica en la que deberán estar presentes síntomas cutáneos, fiebre, edema facial y/o afectación

de uno o varios órganos coincidiendo con la introducción de una nueva medicación de 2-6 semanas antes.

Hasta la fecha, no existen ensayos clínicos que evalúen la efectividad de un tratamiento para el síndrome de DRESS.

El primer paso terapéutico es la retirada del fármaco presuntamente implicado. Con base en la hipótesis fisiopatológica previamente descrita, se han notificado casos tratados con inmunosupresores⁸, inmunoglobulina intravenosa⁹, antivirales y N-acetilcisteína⁹ sin resultados concluyentes. La corticoterapia sistémica ha sido el tratamiento más empleado independientemente de la gravedad^{1,8}. La dosis, vía de administración y duración óptima no han sido establecidas. Las pautas más empleadas en los estudios publicados oscilan entre 0,5-2 mg/kg/día de prednisona o equivalente. A pesar de la mejoría que suele acontecer en los primeros días de tratamiento y del consenso que existe en la literatura respecto a su uso, no se ha conseguido objetivar una disminución de la mortalidad ni mejoría pronóstica en los pacientes tratados. Actualmente, parece una opción razonable evitarlos en aquellos pacientes sin afectación sistémica importante¹⁰.

Las lesiones dermatológicas y el prurito suelen responder al empleo de corticoides tópicos de alta potencia en un periodo de 1-2 semanas (fig. 1).

En conclusión, el síndrome de DRESS es una entidad poco conocida cuyo diagnóstico suele demorarse si no se incluye desde un principio en el diagnóstico diferencial de pacientes que han iniciado un tratamiento farmacológico. Cualquier fármaco puede desencadenarlo, incluidos algunos de uso tan común como los del caso presentado. Aunque en nuestro caso el tratamiento con corticoides fue efectivo, aún no hay evidencia sólida que respalde su uso, siendo la sospecha del síndrome y retirada precoz del fármaco la principal herramienta terapéutica.

Bibliografía

1. Cacoub P, Musette P, Descamps V, Meyer O, Speirs C, Finzi L, et al. The DRESS syndrome: A literature review. *Am J Med.* 2011;124:588-97.
2. 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.
3. Crespo Pérez L, Moreira Vicente V, Cano Ruiz A, Gobernado Serrano JM, Cobo Ibañez N, Milicua Salameo JM. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: An entity to be remembered. *Gastroenterol Hepatol.* 2009;32:687-92.
4. Biesbroeck LK, Scott JD, Taraska C, Moore E, Falsey RR, Shinohara MM. Direct-acting antiviral-associated dermatitis during chronic hepatitis C virus treatment. *Am J Clin Dermatol.* 2013;14:497-502.
5. Gressier L, Pruvost-Balland C, Dubertet L, Viguier M. Atorvastatin-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). *Ann Dermatol Venerol.* 2009;136:50-3.
6. Mennicke M, Zawodniak A, Keller M, Wilkens L, Yawalkar N, Stickel F, et al. Fulminant liver failure after vancomycin in a sulfasalazine-induced DRESS syndrome: Fatal recurrence after liver transplantation. *Am J Transplant.* 2009;9:2197-202.
7. Roquin G, Peres M, Lerolle N, Dib N, Mercat A, Croue A, et al. First report of lamotrigine-induced drug rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome with pancreatitis. *Ann Pharmacother.* 2010;44:1998-2000.

8. Descamps V, Ben Saïd B, Sassolas B, Truchetet F, Avenel-Audran M, Girardin P, et al. Management of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). *Ann Dermatol Venereol*. 2010;137.
9. Moling O, Tappeiner L, Piccin A, Rossi P, Pagani E, Rimenti G, et al. Treatment of DIHS/DRESS syndrome with combined N-acetylcysteine, prednisone and valganciclovir-a hypothesis. *Med Sci Monit*. 2012;18:57-62.
10. Uhara H, Saiki M, Kawachi S, Ashida A, Oguchi S, Okuyama R. Clinical course of drug-induced hypersensitivity syndrome treated without systemic corticosteroids. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27:722-6.

Luis Téllez Villajos, Enrique Rodríguez de Santiago*, Marta Aicart Ramos, José Luis Cuño Roldán, Víctor Moreira Vicente y Agustín Albillos Martínez

Servicio de Gastroenterología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: e_rodriguez_de_santiago@hotmail.com (E. Rodríguez de Santiago).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2014.04.006>

Hemosuccus pancreático, una causa rara de hemorragia digestiva alta



Pancreatic hemosuccus, a rare cause of upper gastrointestinal bleeding

El hemosuccus pancreático (HP) es una causa rara de sangrado gastrointestinal alto. En una revisión reciente, hay publicados alrededor de un centenar de casos en los últimos 50 años¹. El HP se define como la salida de sangre al duodeno a través de la papila de Vater procedente del conducto pancreático. Existe un predominio en hombres (7/1), con una edad media en el momento de la presentación de 50-60 años. La causa más frecuente de HP suele ser la rotura de un pseudoaneurisma pancreático en el contexto de una pancreatitis crónica, aunque existen otras etiologías como los tumores y las malformaciones vasculares. Debido a su rareza, su presentación clínica inespecífica y su potencial gravedad, esta entidad supone en ocasiones un reto diagnóstico.

A continuación presentamos dos casos de HP en pacientes jóvenes.

Varón de 43 años con antecedentes de enolismo crónico, con una ingesta de 150 g alcohol/día de 15 años de duración y abstinencia en los últimos siete. En el año 2005 fue diagnosticado de pancreatitis crónica de origen alcohólico, presentando varios episodios de pancreatitis aguda complicada con formación de pseudoquistes. En 2010 presenta hemoperitoneo secundario a rotura de bazo por un absceso esplénico, que requiere esplenectomía.

En las siguientes revisiones en consulta externa, el paciente está asintomático y en una resonancia magnética de septiembre de 2012 aparece una pseudomasa inflamatoria en cabeza pancreática que comprime y estenosa el colédoco intrapancreático sin producir repercusión clínica ni analítica. En las pruebas de imagen posteriores durante el último año, no se producen modificaciones significativas.

En septiembre de 2013 acude al servicio de urgencias al presentar hematemesis e inestabilidad hemodinámica. El examen físico mostraba signos de shock con sudoración, hipotensión, taquicardia y palidez marcada.

La gastroscopia evidenció salida de sangre roja por la papila de Vater. El angio-TAC y la arteriografía abdominal, visualizaban sangrado en jet procedente de las ramas pancreático-duodenales por lo que se realizó una embolización selectiva.

A pesar de ello, presentó nuevos episodios de melenas y anemia que precisaron la transfusión de un total de catorce concentrados de hemáties en 24-48 horas y dos nuevas arteriografías que finalmente lograron embolizar las ramas de la arteria gastroduodenal y de las arcadas pancreático-duodenales, cesando el sangrado (figs. 1-4).

En la actualidad permanece estable y libre de síntomas.

Mujer de 44 años de edad que ingresa en agosto de 2013 por melenas. Niega la presencia de hábitos tóxicos y el consumo de fármacos gastrolesivos.

Los días previos al ingreso presentó dolor abdominal tipo cólico localizado en epigastrio y cierta distensión abdominal. El examen físico mostraba datos de palidez cutánea y una frecuencia cardíaca de 100 lpm, con una presión arterial de 90/50 mm Hg. La hemoglobina era de 7 g/dl (rango de la normalidad 11,7-13,8 g/dl).

La gastroscopia de urgencia no objetivó datos de sangrado. Ante la persistencia de melenas e inestabilidad hemodinámica, se practicó una segunda gastroscopia que demostró la presencia de restos hemáticos en segunda porción duodenal y la salida de sangre fresca en forma de babeo continuo por la papila. El angio-TAC visualizó una masa de 4 cm en la cabeza del páncreas en íntimo contacto con la segunda porción duodenal, con captación en fase arterial, irrigada por ramas de la arteria mesentérica superior y de la arteria hepática. Asimismo, se observaron varias lesiones en lóbulo hepático izquierdo, sugestivas de metástasis.

Se realizó una angiografía abdominal con embolización selectiva de ramas de la arteria gastroduodenal. La colangiografía resonancia magnética (CRM) no objetivó datos de pancreatitis crónica y confirmó la presencia de la lesión pancreática observada en el TAC abdominal. El estudio de extensión no mostraba lesiones metastásicas a otros niveles.

Se practicó una biopsia tru-cut de la lesión pancreática con resultado compatible con tumor neuroendocrino (fig. 5a, 5b y 5c) y una punción aspirativa con aguja fina (PAAF) de las lesiones hepáticas, con resultado negativo para malignidad.

Tras la estabilización de la paciente, se programó la intervención quirúrgica en septiembre de 2013, practicándose una duodenopancreatectomía céfala con gastroenteroanastomosis en Y de Roux. La biopsia intraoperatoria de las lesiones hepáticas fue compatible con hiperplasia nodular focal. Presentó una fístula biliar en el postoperatorio precisando la colocación de un drenaje biliar interno-externo, que pudo ser retirado en noviembre de 2013. El estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica confirmó