

CARTA CIENTÍFICO-CLÍNICA

VRESS (virus reactivation with eosinophilia and systemic symptoms): un imitador del síndrome inflamatorio de reconstitución inmune con excelente respuesta clínica al valganciclovir

Virus Reactivation With Eosinophilia and Systemic Symptoms: An Imitator of Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome With an Excellent Clinical Response to Valganciclovir

Sr. Director:

Algunos pacientes con inmunosupresión que se ven afectados con el síndrome DRESS han demostrado desarrollar una forma de síndrome DRESS-like que en algunos artículos internacionales se ha denominado: virus reactivation with eosinophilia and systemic symptoms (VRESS). La base de la patogénesis de esta entidad es la respuesta inmunitaria exagerada contra los herpesvirus reactivados. Este subgrupo de pacientes podría ser más común que el DRESS clásicamente descrito y debe ser reconocido para evitar la contraindicación de fármacos necesarios para el paciente.

Una mujer de 22 años con antecedentes de lupus eritematoso sistémico en tratamiento con hidroxicloroquina, desarrolló, 17 días después de haber iniciado el tratamiento de una tuberculosis ganglionar con DoTBal® (rifampicina, pirazinamida, etambutol e isoniazida), un cuadro de fiebre de hasta 38 °C, acompañada de diarrea, náuseas y vómitos. Debido a la sospecha de una gastroenteritis infecciosa, fue tratada con ciprofloxacino y fue dada de alta. Suspendió el tratamiento antituberculosis durante 2 días y después presentó fiebre, taquicardia y taquipnea junto con una dermatosis diseminada bilateral y simétrica, pruriginosa, caracterizada por un exantema morbiliforme que afectaba al tronco anterior y posterior, así como a las extremidades, respetando las membranas mucosas, las palmas y las plantas, acompañado de un edema y un eritema facial (figs. 1 y 2). Los estudios de laboratorio mostraron una eosinofilia del 9% (549/ μ l) y las pruebas de función hepática



Figura 1 Dermatitis diseminada bilateral, caracterizada por un exantema morbiliforme.



Figura 2 Edema y eritema facial.

mostraron un patrón de daño hepatocelular con hiperbilirrubinemia (bilirrubina total de 4 mg/dl, bilirrubina directa de 3,1 mg/dl, bilirrubina indirecta de 0,90 mg/dl, GPT 403 U/l, GOT 255 U/l). Ante la sospecha de una erupción medicamentosa, se consultó al departamento de dermatología, que

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2022.04.022>

0001-7310/© 2022 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



Figura 3 Resolución del edema y eritema facial 5 días después del tratamiento con valganciclovir.

realizó una biopsia cutánea en sacabocados con un informe histopatológico preliminar compatible con una erupción medicamentosa. Como parte del abordaje diagnóstico, se realizó una prueba de PCR cuantitativa para virus herpes humano 6 (HHV-6), con el resultado de 705,6 copias/ml. La paciente ingresó con el diagnóstico definitivo de DRESS según criterios regiSCAR (6 puntos) y se inició el tratamiento con prednisona 0,5 mg/kg/día. Seis días después del ingreso, a pesar del inicio de la terapia sistémica con corticoides, la dermatosis empeoró. Una nueva prueba de PCR HHV-6 mostró un aumento a 1.293 copias/ml. De acuerdo con los departamentos de Infectología, Dermatología y Medicina Interna, se inició el tratamiento con valganciclovir 900 mg 2 veces al día. Una nueva PCR para HHV-6 realizada 4 días después del inicio del antiviral mostró 22 copias/ml y una última determinación al día siguiente dio un resultado negativo. Debido a una mejoría clínica (fig. 3), la paciente fue dada de alta 5 días después.

En el presente caso se demuestra el empeoramiento clínico paradójico después de suspender el presumible fármaco causal, la utilidad del tratamiento con valganciclovir, así como la compleja interacción entre los herpesvirus, la hipersensibilidad a fármacos y el sistema inmunitario del paciente.

El DRESS/VRESS, comparte el mismo perfil inmunológico que el síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria (SIRI) en pacientes con VIH, con las células T reguladoras (Tregs) como protagonistas. Shiohara et al. demostraron que la fase aguda del síndrome DRESS está asociada con una expansión de las células Treg (CD4+ CD25+ Foxp3+), mismo hallazgo encontrado en pacientes con SIRI^{1,2}.

El curso clínico del VRESS incluye 3 pasos: primero, la reactivación progresiva del virus herpes. Algunos fármacos

han demostrado regular a nivel epigenético un incremento en la replicación del HHV-6 y el virus de Epstein Barr in vitro³. De este hallazgo se refleja la necesidad de iniciar fármacos bien conocidos que causan DRESS (allopurinol, sulfasalazina o anticonvulsivantes) de una manera progresiva para evitar efectos adversos y la reactivación vírica. La segunda fase es la poderosa reacción inmunitaria contra el virus, la cual está relacionada con la genética del paciente, o simplemente imitar lo ocurrido en el SIRI³. En tercer lugar, una rápida reducción de los medicamentos con efectos inmunosupresores o antivirales que pueden causar un empeoramiento de la enfermedad. En nuestro caso la suspensión del tratamiento antituberculoso, que tiene propiedades inmunosupresoras, podría haber acrecentado la exagerada respuesta inmunitaria del paciente⁴.

Se postula que los fármacos causantes que inducen DRESS tienen en común propiedades intrínsecas para causar inmunosupresión⁵. Las reactivaciones subclínicas del virus herpes ya estarían presentes antes de la administración de estos medicamentos, esta reactivación solo puede ser desenmascarada por la rápida restauración de las respuestas inmunitarias antivirales debido a la interrupción del fármaco. La reacción inmunitaria exagerada contra el virus herpes reactivado es la principal diferencia de esta entidad con el clásico DRESS.

La terapia con valganciclovir puede prevenir el agravamiento de la enfermedad causada por el HHV-6 en este tipo de pacientes, incluyendo el síndrome que desarrollan muy parecido al SIRI. El tratamiento en estos pacientes debe ser acompañado de la monitorización de la carga viral, para gradualmente titular los fármacos utilizados por el paciente.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Shiohara T, Inaoka M, Kano Y. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS): A reaction induced by a complex interplay among herpesviruses and antiviral and anti-drug immune responses. *Allergol Int.* 2006;55:1-8, <http://dx.doi.org/10.2332/allergolint.55.1>. PMID: 17075280.
2. Shiohara T, Kano Y. A complex interaction between drug allergy and viral infection. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2007;33(1-2):124-33, <http://dx.doi.org/10.1007/s12016-007-8010-9>. PMID: 18094951.
3. Picard D, Janela B, Descamps V, D'Incan M, Courville P, Jacquot S, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): A multiorgan antiviral T cell response. *Sci Transl Med.* 2010;2:46ra62, <http://dx.doi.org/10.1126/scitranslmed.3001116>. PMID: 20739682.
4. Aota N, Shiohara T. Viral connection between drug rashes and autoimmune diseases: How autoimmune responses are generated after resolution of drug rashes. *Autoimmun Rev.* 2009;8:488-94, <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2009.02.029>. Epub 2009 Feb 23. PMID: 19239928.
5. Takahashi R, Kano Y, Yamazaki Y, Kimishima M, Mizukawa Y, Shiohara T. Defective regulatory T cells in patients with severe drug eruptions: Timing of the dysfunction is associated with the pathological phenotype and outcome. *J Immunol.* 2009;182:8071-9, <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.0804002>. PMID: 19494333.

H.A. Ramírez-Marín^a y J.G. Domínguez-Cherit^{b,*}

^a *Dermatology Department, Weill Cornell Medical College, Nueva York, Estados Unidos*

^b *Dermatology Department, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México City, México*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: dominguez.judith@gmail.com
(J.G. Domínguez-Cherit).