

El rol de las infecciones por herpesvirus-6, herpesvirus-7, virus Epstein-Barr y citomegalovirus en las farmacodermias

Role of human herpesvirus 6 and 7, Epstein-Barr virus and cytomegalovirus in cutaneous drug reactions

Julia Riganti¹

RESUMEN

Los herpesvirus son capaces de permanecer en el organismo de los seres humanos como infecciones crónicas latentes y evadir al sistema inmune dando lugar a reactivaciones. Existen asociaciones conocidas entre el desarrollo de cuadros de farmacodermias y la presencia previa, simultánea o subsecuente de infecciones por herpesvirus. La fisiopatogenia de estos cuadros es compleja y se encuentra en revisión permanente. El exantema inducido por ampicilina en pacientes con mononucleosis infecciosa ejemplifica cómo una infección viral puede facilitar la aparición de hipersensibilidad a un fármaco. Los herpesvirus-6 y 7, el citomegalovirus y el virus Epstein-Barr se encuentran implicados en la etiopatogenia del síndrome de hipersensibilidad inducido por drogas y su reactivación predice un riesgo mayor de compromiso sistémico. Se cree que en este caso es la alergia medicamentosa quién generaría un terreno propicio para su reactivación. (*Dermatol. Argent., 2014, 20(1): 17-26*)

Palabras clave:

farmacodermias, herpesvirus, síndrome de hipersensibilidad a drogas, síndrome DRESS.

ABSTRACT

Herpesvirus infections are able to establish latency and may relapse later. Multiple clinical observations suggested a temporal relationship between these infections and the development or exacerbations of cutaneous drug reactions. Many questions still remain unanswered and further studies are required to investigate the roles of viral infections in these entities. Ampicillin rash during infectious mononucleosis shows how acute Epstein-Barr virus infection can lead to a clonal expansion of T cells, which cross-react with other antigens and develop this drug eruption. Human herpesvirus 6 and 7, cytomegalovirus, and Epstein-Barr virus have been implicated in the pathogenesis of drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) and sometimes may predict a more complicated outcome. Patients with DIHS present different immune system defects at the onset of the rash which allows reactivation of herpesviruses. (*Dermatol. Argent., 2014, 20(1): 17-26*)

Keywords:

drug rash, herpesvirus, drug-induced hypersensitivity syndrome, DRESS syndrome.

Fecha de recepción: 12/01/2014 | **Fecha de aprobación:** 14/02/2014

¹ Médica asociada al Servicio de Dermatología.

Hospital Italiano de Buenos Aires. Juan D. Perón 4230, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina
Correspondencia: juliariiganti@gmail.com

Introducción

La mayoría de los seres humanos conviven con herpesvirus adquiridos luego del nacimiento y éstos son capaces de permanecer en el organismo como infecciones crónicas latentes. La vigilancia inmunológica que se ejerce sobre los mismos previene posibles reactivaciones, sin embargo estos virus pueden evadirla en diferentes circunstancias. Se establece, de este modo, una interacción compleja entre los herpesvirus y el sistema inmunológico que ha sido objeto de múltiples estudios al ser implicada en el desarrollo de varias enfermedades autoinmunes y alérgicas.^{1,2} El objetivo de esta educación médica continua es analizar el vínculo existente entre las infecciones por herpesvirus-6 (HHV-6), herpesvirus-7 (HHV-7), citomegalovirus (CMV), virus Epstein-Barr (VEB) y un subtipo específico de alergia cutánea como son las farmacodermias.

La Organización Mundial de la Salud define a las reacciones adversas a fármacos como “todo efecto perjudicial o indeseado resultante de la administración de un fármaco a dosis normalmente usada con fines de profilaxis, diagnóstico o tratamiento”.³ Cuando estas reacciones se manifiestan en la piel, mucosas o faneras se denominan farmacodermias.⁴ Se estima que las farmacodermias afectan entre un 5 y un 10% de los pacientes en tratamiento farmacológico, y este número es aún mayor entre los pacientes hospitalizados. Estas pueden ser mediadas o no por mecanismos inmunológicos. Las primeras requieren de un período de inducción o sensibilización previos, no son previsible y no son dependientes de la dosis administrada. Algunos fenotipos de HLA (del inglés, human leukocyte antigen) parecen asociarse a una mayor susceptibi-

lidad a presentar farmacodermias.⁵ Los patrones clínicos de las mismas son muy variados, destacándose entre éstos a los exantemas como la forma de presentación más frecuente (Cuadro I).

La similitud clínica que existe entre los exantemas virales y los exantemas inducidos por fármacos ha inspirado a muchos investigadores a buscar una asociación causal entre los mismos. Los exantemas asociados al uso de ampicilina en contexto de un cuadro de mononucleosis infecciosa (MI) y el incremento en el riesgo de desarrollar farmacodermias en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) son situaciones conocidas que ejemplifican esta asociación.²

Herpesvirus

Existen 8 tipos de herpesvirus capaces de infectar a los humanos: herpes simplex virus 1 y 2 (HSV-1 y -2), virus varicela zoster (VZV) ó HHV 3, virus Epstein-Barr (VEB o HHV-4), citomegalovirus (CMV o HHV-5) y herpesvirus humano 6, 7 y 8 (HHV-6, -7, -8).⁶ Luego de su contagio pueden ocasionar cuadros con manifestaciones clínicas variables. Una vez superado el cuadro de infección aguda (sintomática o asintomática), estos microorganismos ingresan en una fase de latencia clínica en la cual son capaces de permanecer en ciertos sitios anatómicos selectos. En forma subsecuente tanto la reactivación en contextos de inmunosupresión como la reinfección pueden ocurrir.⁷

La infección primaria por el VEB puede ocurrir en la infancia y manifestarse en forma asintomática, o afectar adultos jóvenes y dar lugar a la mononucleosis infecciosa (MI).¹ La mayoría de los adultos han sido infectados por este virus linfotrópico (90-95%).⁸ El VEB es capaz de infectar a las células epiteliales de la orofaringe y hasta un 20% de los linfocitos B (LB) circulantes en sangre periférica durante la enfermedad aguda.^{1,8}

El HHV-6 es el agente etiológico del exantema súbito y puede infectar varias células de las cuales, los linfocitos T (LT) CD4+ son el blanco principal. La mayoría de los niños presentan anticuerpos circulantes contra HHV-6 antes de alcanzar los 2 años.^{8,9}

Al igual que el HHV-6, el HHV-7 es ubicuo y la mayoría de los adultos jóvenes son seropositivos para ambos. El HHV-7 no presenta por el momento una clara asociación con ninguna enfermedad, pero ha sido implicado en algunos casos de exantema súbito y de pitiriasis rosada de Gibert.

El CMV infecta entre un 40 y un 60% de los habitantes de los países desarrollados. Este virus puede aislarse en secreciones orofaríngeas, sangre, orina, semen, secreciones vaginales y leche materna. A semejanza que para el HHV-6, la primoinfección por el CMV ocurre durante la infan-

CUADRO I. Diferentes formas clínicas de reacciones cutáneas adversas a fármacos⁵²

• Exantema	• Péufigo
• Urticaria	• Penfigoide
• Angioedema	• Lupus
• Fototoxicidad	• Seudolinfoma
• Fotoalergia	• Reacción acneiforme
• Vasculitis	• Alopecia
• Erupción símil enfermedad del suero	• Hirsutismo
• Pustulosis exantemática aguda generalizada	• Hipertricosis
• DRESS	• Cambio de color del pelo
• Erupción fija por drogas	• Cambio en la estructura del pelo
• Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ)	• Onicolisis
• Necrolisis epidérmica tóxica (NET)	• Onicomadesis
• Erupción liquenoide	• Paroniquia
• Cambios pigmentarios	• Melanoniquia
	• Decoloración de la uña

cia temprana, en general es subclínica y es seguida por un período de latencia. En pacientes trasplantados el CMV puede ocasionar una infección sintomática hasta en un 20 a un 60% y suele presentarse con un cuadro símil MI incluyendo neumonía, encefalitis, hepatitis y coagulopatía intravascular diseminada.^{8,9} Las manifestaciones cutáneas en general son poco específicas e incluyen un exantema morbiliforme, úlceras, petequias, pápulas necróticas y lesiones ampollares o vesiculosas.⁷

Existen múltiples relaciones documentadas en la literatura de primoinfecciones o reactivaciones de herpes virus y el desarrollo simultáneo o subsecuente de cuadros de farmacodermia. A continuación se analizan las evidencias actuales que vinculan estas patologías.

Farmacodermias y herpesvirus

a) Exantema por ampicilina en mononucleosis infecciosa (MI)

El exantema inducido por ampicilina en pacientes con mononucleosis infecciosa (MI) es el resultado de una interacción conocida entre una infección por herpesvirus y un fármaco. La MI puede acompañarse de exantema en un 10% de los casos. Sin embargo, este valor se eleva a un 95-100% si el paciente recibe tratamiento con ampicilina y consiste en un exantema maculopapular que aparece aproximadamente a la segunda semana de recibir la medicación.¹ A su vez, también se ha comunicado la aparición de exantemas similares con el uso de otros antibióticos. Varios investigadores intentan aclarar estas controversias y determinar si el exantema corresponde a una verdadera reacción alérgica contra la droga o responde a otros mecanismos inmunológicos subyacentes. La MI se acompaña de una importante expansión y activación linfocitarias, en las cuales más del 70% son LT CD8+ y su magnitud se correlaciona con la severidad del cuadro. Se cree que esta expansión de LT CD8+ puede generar una reacción cruzada con la droga administrada durante el cuadro agudo y esto puede estar restringido a ciertos subtipos de HLA específicos. De hecho algunos individuos con ciertos HLA-B tienen mayor riesgo de desarrollar reacciones severas por fármacos asociadas con infecciones virales.² Se postulan 2 mecanismos a través de los cuales puede originarse la infiltración cutánea por estos LT CD8+ activados. Una posibilidad es que la droga implicada cuente con la capacidad de inducir el CLA (del inglés cutaneous lymphocyte antigen) en los LT CD8+ activados. Además, la liberación de citoquinas en este contexto disminuiría el umbral de activación de estos linfocitos CLA+. Otra hipótesis analiza el hecho que el genoma del VEB codifica para una proteína homóloga a la interleuquina 10 (IL-10), que ejerce un efecto inhibitorio sobre la IL-12 y una inmunomodulación negativa sobre la respuesta mediada



FOTO 1: DRESS por lamotrigina: Exantema macular eritematoso y purpúrico con compromiso extenso de tronco.

por células. Algunas drogas serían capaces de interferir con esta proteína símil IL-10 codificada por el VEB y así facilitarían la aparición de las reacciones por hipersensibilidad.¹

Una vez recuperados de este cuadro, tan solo un 10% de estos pacientes presentan hipersensibilidad a la ampicilina, valor que no difiere del encontrado en la población general.¹⁰ Estos datos permiten postular que la hipersensibilidad a la ampicilina en el curso de una MI es un fenómeno transitorio.

b) Síndrome de hipersensibilidad inducido por drogas (DIHS, drug-induced hypersensitivity syndrome)

1. Definiciones y hallazgos recientes

Bocquet *et al.* en 1996 utilizaron el acrónimo DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) para describir a un síndrome severo, multisistémico y poco frecuente que se presenta entre 3 a 6 semanas luego de la administración de un fármaco. Los principales agentes causales son los anticonvulsivantes (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, mexiletina, lamotrigina), el allopurinol y la sulfasalazina, entre otros.¹¹⁻¹⁵

El DRESS se caracteriza por la presencia de un exantema maculopapular que puede progresar a un cuadro de eritrodermia, fiebre, adenopatías, leucocitosis con eosinofilia, linfocitos atípicos circulantes y compromiso sistémico¹¹



FOTO 2: Paciente A, compromiso de miembros inferiores.



FOTO 3: Paciente A, foto a mayor aumento en la que se constata descamación generalizada.

(Foto 1) Es llamativa la semejanza clínica que posee con la MI y, a diferencia de otros cuadros de alergia a fármacos, es causado por un número limitado de medicamentos, presenta aparición tardía y tiene similitud clínica con algunas enfermedades infecciosas. La resolución del DRESS se da en forma muy lenta, puede presentar recaídas con fiebre, reaparición del exantema y hepatitis incluso semanas luego de la suspensión del agente causal. Este último comportamiento no puede ser explicado solo como una reacción alérgica al medicamento.

En 1997 Tohyama *et ál.* presentaron dos casos de síndrome de hipersensibilidad inducido por sulfasalazina en los cuales se documentó la reactivación del HHV-6.¹⁶ A su vez Descamps *et ál.* publican un caso inducido por fenobarbital¹⁷ y Suzuki *et ál.* otro inducido por allopurinol.¹⁸ Luego en el año 2002 se comunicaron más casos asociados al uso de fenitoína¹⁹ y al de salazosulfapiridina.²⁰

Hasta este momento síndrome de hipersensibilidad inducido por drogas (DIHS) y DRESS eran considerados sinónimos. En 2003 el grupo de estudio japonés propone reservar el término de síndrome de hipersensibilidad inducido por drogas o DIHS (del inglés drug-induced hypersensitivity syndrome) para referirse a este trastorno multisistémico descrito, asociado a un número limitado de drogas, que presenta reactivación concomitante del HHV-6.²¹ De este modo se establecen 7 criterios diagnósticos que deben estar presentes a la vez, para realizar un diagnóstico de DIHS y se agrega la reactivación del HHV-6 a los criterios de Bocquet *et ál.*²² Por lo tanto, estos autores consideran al DIHS como un cuadro de DRESS de mayor severidad excluyendo así a otros exantemas por fármacos más moderados²² (Foto 2) Por último, la reactivación del HHV-6 se detecta en la mayoría de los casos de DIHS y sólo en un número limitado de los cuadros de DRESS.^{23,15} El cuadro II compara los criterios diagnósticos propuestos por Bocquet *et ál.* y el Comité de investigación japonés.

2. Fisiopatogenia y rol del HHV-6

La fisiopatogenia del DIHS aún permanece poco esclarecida. El compromiso del sistema inmunológico que subyace se evidencia por la disminución de los niveles de IgG y de los LB circulantes^{9,24} y por el aumento de los LT CD8+²⁵. Es probable que estas alteraciones inmunológicas inducidas por el fármaco causal estén directamente involucradas con una reactivación viral.

La reactivación del HHV-6 ha sido documentada por varios autores.^{9,16-18,21,24} Hoy en día se acepta que el DIHS es una interacción compleja entre una alergia medicamentosa y la reactivación del HHV-6.²⁵ Este último, bajo un contexto de inmunosupresión, puede reactivarse y afectar a órganos diferentes ocasionando hepatitis, neumonía, lin-

fadenitis, meningoencefalitis, aplasia medular y un cuadro simil MI. Para que el HHV-6 pueda replicarse en forma adecuada se requiere de una activación linfocitaria.²⁶ Una hipótesis postula que la activación de los LT CD4+ que ocurre en el curso de una alergia farmacológica facilita la reactivación del HHV-6. Este virus además presenta varias funciones inmunomoduladoras, entre las cuales se destacan la producción de citoquinas como IL-10, IL-12, IL-15, IFN- γ , TNF- α e IL-1 β .²¹ Existe un aumento en el número de precursores mono-mieloides en sangre periférica de los pacientes con DIHS. Estas células no se observan en controles sanos y dado que su número se eleva antes de que ocurra la reactivación del HHV-6 podrían ejercer algún mecanismo desencadenante.²⁷

La reactivación del HHV-6 tiene lugar entre la segunda y tercera semana del cuadro de DIHS, coincide con las manifestaciones clínicas más tardías del mismo y predice un compromiso sistémico de mayor severidad.² A través de estudios con PCR cuantitativa en tiempo real se demuestra que los cuadros de recurrencia clínica y lenta resolución de DIHS presentan reactivación viral concomitante.²¹ El DIHS puede complicarse con la afección de varios órganos como el hígado, el riñón, el sistema nervioso central, la tiroides, el pulmón y el corazón. En los casos de DIHS y encefalitis se detecta ADN viral del HHV-6 en el líquido cefalorraquídeo.²⁸⁻³⁰ Existe un caso documentado de diabetes mellitus tipo I fulminante como complicación de un DIHS inducido por carbamazepina, en el cual también se detecta la reactivación del HHV-6.³¹ Estos hallazgos permiten vincular la reactivación de este virus con la afección visceral en el DIHS. Por el momento esto no ha sido documentado en casos complicados con tiroiditis ni con miocarditis.³²

Para ejemplificar estas observaciones, el gráfico I traduce la evolución clínica del DIHS, con los dos picos de intensidad que caracterizan a su evolución. Los mecanismos de hipersensibilidad al fármaco serían responsables del primer pico y la reactivación del HHV-6 sería responsable del segundo. El gráfico II detalla el momento en el cual ocurre con más frecuencia la reactivación y su vínculo con el dosaje serológico. A diferencia de lo que ocurre en el exantema inducido por ampicilina en el contexto de la MI (donde la infección viral facilita la aparición de la hipersensibilidad), en el DIHS la alergia medicamentosa genera un terreno propicio para la reactivación del HHV-6.²¹

3. Reactivación de otros herpesvirus en el DIHS

Descamps *et al.* describen un caso de síndrome de hipersensibilidad inducido por allopurinol en el cual se diagnostica una infección aguda concomitante por VEB.^{31,33} A diferencia del HHV-6 y el CMV que son capaces de infectar a los LT, el VEB infecta únicamente a los LB. Sin embargo este virus es capaz de amplificar la activación de

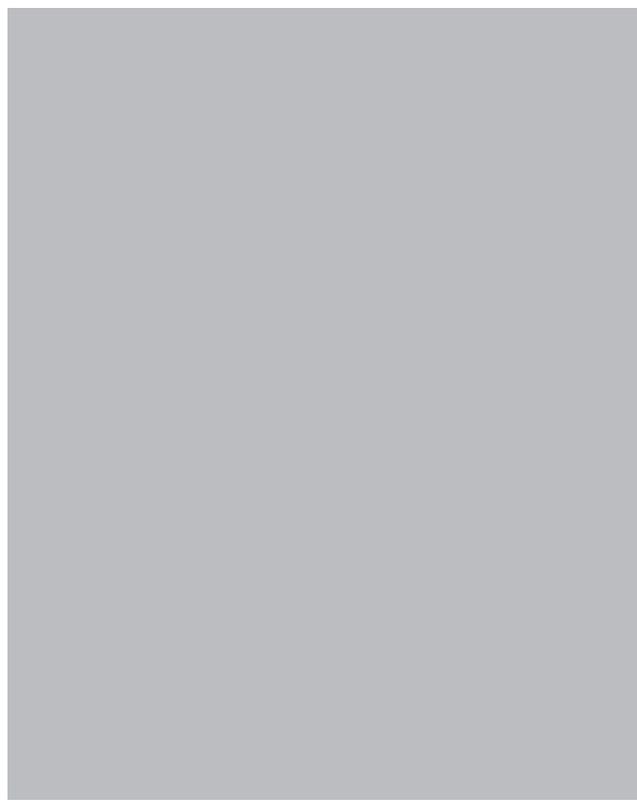


FOTO 4: DIHS por sulfasalazina: edema facial.



FOTO 5: Exantema eritematoso macular y papular con acentuación foliular en los miembros inferiores de la paciente B.

los LT que genera el fármaco y así facilitar el compromiso sistémico.³⁴

La reactivación del CMV puede ocurrir en forma aislada en el contexto del DIHS. Así lo demuestra un análisis retrospectivo de 18 casos de DIHS en el cual ésta fue detectada en 6 de sus pacientes.^{35,36} El CMV suele reactivarse entre 10 y 21 días más tarde que el HHV-6²⁵, por lo tanto los autores consideran a este último como un factor

GRÁFICO I. Relación entre la alergia a fármacos y la reactivación del HHV-6 en el DIHS^{2,18}

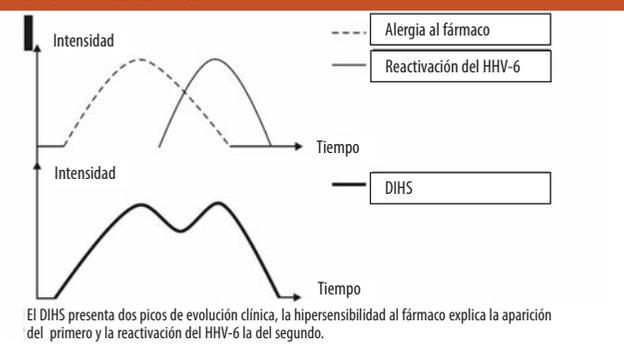


GRÁFICO II. Evolución clínica del DIHS y su vínculo con el HHV-6^{2,18}

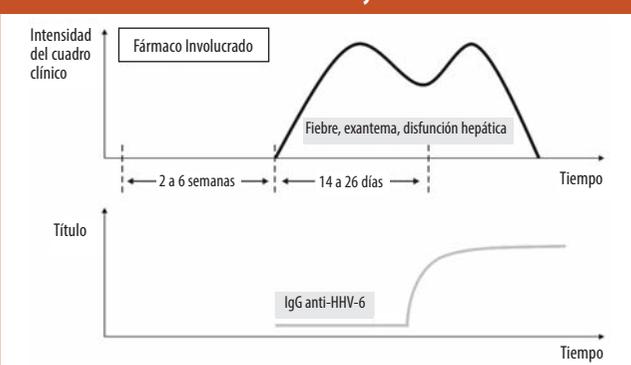


GRÁFICO III. Relación entre síntomas símil MI y reactivación viral en el DIHS^{2,23,33}

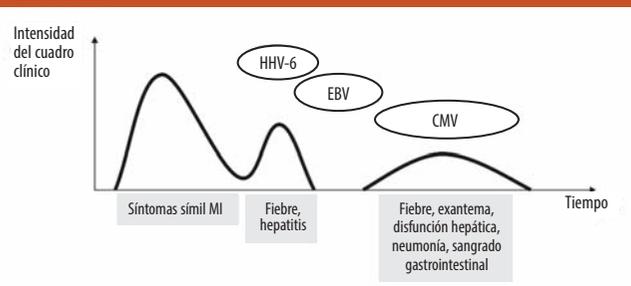
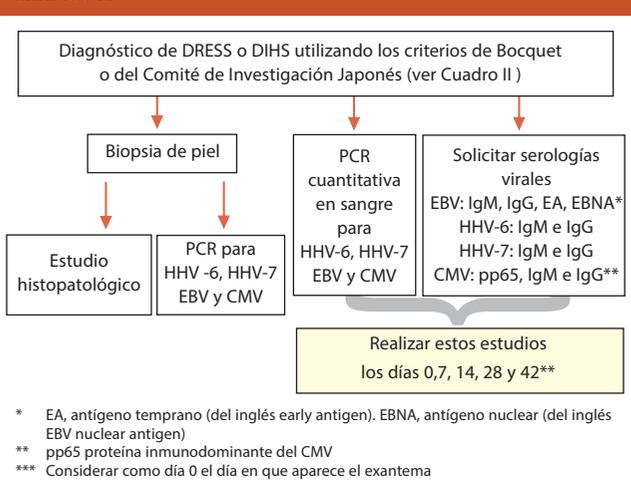


GRÁFICO IV



de riesgo para desarrollarla. Otros predictores de reactivación del CMV en contexto del DIHS son la edad mayor a 60 años y un descenso rápido en el recuento de leucocitos en sangre periférica.²⁵ La reactivación del CMV también predice un compromiso sistémico severo y alta mortalidad, se asocia a fiebre transitoria, recurrencia del exantema y otras complicaciones como miocarditis, neumonía y sangrado gastrointestinal.³⁶⁻³⁹

4. DIHS y cascada de reactivación de los herpesvirus

La reactivación de diferentes herpesvirus puede ocurrir en forma independiente en contextos de inmunosupresión. A su vez existe otra teoría que postula que la reactivación de un virus puede desencadenar la reactivación de otros. Se comentó con anterioridad la capacidad que posee el HHV-6 de inducir la producción de varias citoquinas, ejercer una perturbación del sistema inmune y así generar un terreno propicio para que ocurra otra reactivación viral.^{40,41} Esta inmunosupresión es a su vez potenciada por el uso precoz de corticoides sistémicos.⁴²

En el DIHS, además del HHV-6, ocurren múltiples reactivaciones virales secuenciales de otros miembros de la familia herpesvirus tales como el HHV-7, CMV y VEB.²⁵

Se describen múltiples reactivaciones de herpesvirus en 7 casos de DIHS²⁵ y éstas ocurren secuencialmente. En una primera fase (entre los días 21 y 35 posteriores al inicio del cuadro), los protagonistas son el HHV-6 y el HHV-7 y su reactivación en esta etapa se asocia a una recaída del cuadro cutáneo. La segunda fase es más tardía y durante ella se reactivan el CMV y el VEB (entre los días 32 y 51, 36 y 44 respectivamente). La reactivación del VEB y del HHV-7 no ha demostrado relevancia clínica aún^{36-39,42,43} (Gráfico III).

Es notable la similitud clínica que existe entre el DIHS y la enfermedad de injerto contra huésped (EICH) en pacientes trasplantados de médula ósea, en la cual también se describe una reactivación secuencial de herpesvirus.^{42,44}

Si bien se requieren más estudios para caracterizar el rol que cumple la reactivación de estos herpesvirus en el DIHS, en un paciente que cumple criterios de DRESS o se sospecha esta entidad, es importante solicitar estudios que permitan diagnosticarla. Es conveniente realizar biopsias de piel para estudio histopatológico, y para búsqueda de HHV-6, HHV-7, EBV y CMV por PCR. Así como solicitar serologías virales y PCR cuantitativa en sangre para HHV-6, HHV-7, CMV, EBV el día del inicio del exantema. Se sugiere repetir periódicamente estas determinaciones para detectar posibles reactivaciones tardías (Gráfico IV). Si bien aún no existen estudios que avalen el uso de antivirales en el caso en el que se diagnostique una reactivación viral, el pronóstico se modifica substancialmente, sobre todo cuando se documenta reac-

tivación del CMV que se asocia a una mayor mortalidad.³⁶⁻³⁹

c) Otras farmacodermias y su vínculo con herpesvirus

Como se mencionó con anterioridad, la reactivación del HHV-6, HHV-7, CMV y VEB tiene una relación estrecha con el DIHS. Sin embargo, esta asociación es mucho más controversial y aún no ha sido documentada en otros tipos de farmacodermias tales como los exantemas de menor gravedad, SSJ, NET y erupción fija por drogas.

1. Exantema inducido por drogas

Existe un único estudio que evalúa las reactivaciones del HHV-6, VEB y CMV en 12 pacientes con diagnóstico clínico (exantema) e histopatológico de farmacodermia que no cumplen criterios de DRESS ni de DIHS. En búsquedas seriadas de ADN de herpesvirus por PCR en tiempo real en la sangre periférica y las biopsias de piel de estos pacientes no se detecta reactivación.⁴⁵ Por lo tanto, hasta el momento no habría evidencia de que ocurran en exantemas que no reúnan criterios de mayor severidad.

2. SSJ y NET

El Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la necrólisis epi-

dérmica tóxica (NET) son cuadros graves que asocian manifestaciones mucocutáneas características y compromiso sistémico.⁴⁶

Si bien existen diversos trabajos publicados de casos de SSJ asociado a infecciones por HHV-6⁴⁷, CMV⁴⁸ y VEB⁴⁹, sólo uno documenta la reactivación del HHV-6 en contexto de NET inducido por una sulfonamida anticonvulsivante, la zonisamida.⁵⁰ Con respecto a este último caso, es importante aclarar que algunos pacientes cumplen con los criterios diagnósticos de DIHS y presentan a la vez manifestaciones cutáneas compatibles con el espectro del SSJ/NET, tales como el compromiso de mucosas y el despegamiento epidérmico.^{23,50,51} En efecto, los criterios diagnósticos propuestos para el DIHS (Cuadro 2) permiten incluir otras formas clínicas además de los exantemas en su clasificación. Por otra parte, el diagnóstico de SSJ/NET se establece en base a las manifestaciones clínicas y no al compromiso multiorgánico. Por lo tanto, es factible que existan ciertos casos que reúnan en simultáneo criterios para DIHS y SSJ/NET, y ésto es facilitado por la coincidencia entre sus fármacos causales.²³

Hasta el momento no hay evidencia de que la reactivación del HHV-6, HHV-7, CMV y VEB ocurra en los cuadros de SSJ y NET que no reúnen criterios diagnósticos de DIHS.

CUADRO II. Criterios diagnósticos de DRESS y Síndrome de Hipersensibilidad¹⁵

Bocquet et al*	Comité de Investigación Japonés**
Erupción cutánea inducida por el fármaco	Rash máculopapular desarrollado luego de 3 semanas de iniciado el fármaco
Anomalías hematológicas Eosinófilos $\geq 1.5 \times 10^9 / L$ Presencia de linfocitos atípicos	Síntomas clínicos prolongados, hasta 2 semanas luego de la suspensión del fármaco causal
Compromiso sistémico Adenopatías: Ganglios linfáticos > 2 cm de diámetro Hepatitis con transaminasas elevadas (≥ 2 veces el valor normal) Nefritis intersticial Neumonitis intersticial Carditis	Fiebre > 38° C Anomalías hepáticas (alanina aminotransferasa > 100 U/L u otro compromiso orgánico) Anomalías leucocitarias Leucocitosis ($> 11 \times 10^9 / L$) Linfocitosis atípica ($> 5\%$) Eosinofilia ($> 1.5 \times 10^9 / L$) Linfadenopatías Reactivación del HHV-6

* El diagnóstico requiere la presencia de los 3 criterios

** El diagnóstico se confirma con la presencia de los siete criterios diagnósticos mencionados (DIHS típico) o de los cinco primeros (DIHS atípico)

3. Otras farmacodermias

Aún no se han comunicado casos de reactivaciones del HHV-6, HHV-7, CMV y VEB en el curso de otras formas de farmacodermias tales como la pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG), la erupción liquenoide por drogas o el eritema fijo por drogas.⁴⁵ Sin embargo se requieren mayores estudios prospectivos, controlados y aleatorizados con un número significativo de pacientes para evaluar esta asociación.

Conclusión

La similitud clínica que existe entre los exantemas virales y los exantemas inducidos por fármacos es notable. El exantema inducido por ampicilina en pacientes con mononucleosis infecciosa (MI) es quizás la primera interacción documentada entre una infección por herpesvirus y una farmacodermia. En este último caso la infección viral facilita la aparición de la hipersensibilidad al fármaco. El DIHS también resulta de una interacción compleja entre hipersensibilidad a medicamentos y reactivación de herpesvirus. El HHV-6 se encuentra implicado en la etiopatogenia de este cuadro y se cree que en este caso es la alergia medicamentosa quien genera un terreno propicio para su reactivación. Por lo tanto, se recomienda buscar la reactivación del HHV-6 en farmacodermias severas, ya que permite reunir criterios diagnósticos de DIHS y predecir un mayor riesgo de compromiso sistémico. La reactivación secuencial de otros herpesvirus como el HHV-7, CMV y VEB que puede tener lugar en el contexto de este síndrome demuestra la complejidad que lo caracteriza y le otorga una semejanza clínica con la EICH. Se requieren más estudios para aclarar estos aspectos de la fisiopatogenia del DIHS, evaluar si estas reactivaciones virales pueden ocurrir en otras formas clínicas de farmacodermias de menor severidad y en consecuencia proponer nuevas alternativas terapéuticas.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Ricardo L. Galimberti y a la Dra. Ana Clara Torre por su análisis crítico del manuscrito.

Bibliografía

- Mizukawa Y., Shiohara T. Virus-induced immune dysregulation as a triggering factor for the development of drug rashes and autoimmune diseases: with emphasis on EB virus, human herpesvirus 6 and hepatitis C virus. *J Dermatol Sci* 2000; 22:169-180.
- Shiohara T., Kano Y. A complex interaction between drug allergy and viral infection. *Clin Rev Allergy Immunol* 2007; 33:124-133.
- Organización Mundial de la Salud. "Vigilancia farmacológica Internacional. Función del Hospital". *Serie de informes teóricos*, 1969; 425. Ginebra.
- Martin R., Marciano M., Sardi J., Ball E. et al. Síndrome de hipersensibilidad inducido por fármacos. *Dermatología Venezolana* 2008; 46:18-23.
- Lisi P. Reacciones adversas cutáneas por fármacos. Giannetti A., Galimberti R. L. *Tratado de Dermatología, vol II*. Ed. Piccin, Padova, Italia, 2012:1009-1037.
- Cohen J. Introduction to Herpesviridae. Mandell G. L., Bennett J. E., Dolin R. Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases, 7th Edition. Elsevier, Churchill Livingstone, 2009; Capítulo 135.
- Locatelli G., Santoro F., Veglia F., Gobbi A. et al. Real time quantitative PCR for human herpesvirus 6 DNA. *J Clin Microbiol* 2000; 38:4042-4048.
- Tan H. H., Goh C. L. Viral infections affecting the skin in organ transplant recipients: epidemiology and current management strategies. *Am J Clin Dermatol* 2006; 7:13-29.
- Aihara Y., Ito S. I., Kobayashi Y., Yamakawa Y. et al. Carbamazepine-induced hypersensitivity syndrome associated with transient hypogammaglobulinaemia and reactivation of human herpesvirus 6 infection demonstrated by en real-time quantitative polymerase chain reaction. *Br J Dermatol* 2003; 149: 165-169.
- Nazareth I., Mortimer P., McKendrick G. D. Ampicillin sensitivity in infectious mononucleosis temporary or permanent? *Scand J Infect Dis* 1972; 4:229-230.
- Meik S., Arias M., Fernández Mego L., López Santero M.C. et al. Síndrome de hipersensibilidad a anticonvulsivantes (síndrome DRESS): comunicación de 4 casos. *Dermatol Argent* 2010; 16: 272-277.
- Kaminsky A., Moreno M., Díaz M., Charas V. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. *Int J Dermatol* 2005; 44:594-598.
- Estrella V., Baroni E., Leroux M. B., Sánchez A. Síndrome de hipersensibilidad a anticonvulsivantes (SHA). *Rev Argent Dermatol* 2007; 88:46-54.
- Zayat C., Ferrari M., Meik S., Arias M. Exantema maculopapuloso generalizado. *Arch Argent Dermatol* 2011; 61:258-261.
- Husain Z, Reddy B, Schwartz R. DRESS syndrome: Part I. Clinical perspectives. *J Am Acad Dermatol* 2013; 68:e1-14.
- Tohyama M., Yahata Y., Yasukawa M., Inagi R. et al. Severe hypersensitivity syndrome due to sulfasalazine associated with reactivation of human herpesvirus 6. *Arch Dermatol* 1998; 134: 1113-1117.
- Descamps V., Bouscarat F., Laglenne S., Aslangul E. et al. Human herpesvirus 6 infection associated with anticonvulsant hypersensitivity syndrome and reactive haemophagocytic syndrome. *Br J Dermatol* 1997; 137:605-608.
- Suzuki Y., Inagi R., Aono T., Yamanishi K. et al. Human herpesvirus 6 infection as a risk factor for the development of severe drug-induced hypersensitivity syndrome. *Arch Dermatol* 1998; 134: 1108-1112.
- Nagai A., Hattori T., Ishikawa O. A case of hypersensitivity syndrome due to phenytoin. *J Dermatol* 2002; 29:670-675.
- Kunisaki Y., Goto H., Kitagawa K., Nagano M. et al. Salazosulfapyridine induced hypersensitivity syndrome associated with reactivation of human herpesvirus 6. *Intern Med* 2003; 42:203-207.

21. Hashimoto K., Yasukawa M., Tohyama M. Human herpesvirus 6 and drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003; 3: 255–260.
22. Shiohara T., Iijima M., Ikezawa Z., Hashimoto K. *et ál.* The diagnosis of a DRESS syndrome has been sufficiently established on the basis of typical clinical features and viral reactivations. *Br J Dermatol* 2007; 156: 1083–1084.
23. Tohyama M., Hashimoto K. New aspects of drug-induced hypersensitivity syndrome. *J Dermatol* 2011; 38:222-228.
24. Kano Y., Inaoka M., Shiohara T. Association between anticonvulsant hypersensitivity syndrome and human herpesvirus 6 reactivation and hypogammaglobulinemia. *Arch Dermatol* 2004; 140: 183–188.
25. Seishima M., Yamanaka S., Fujisawa T., Tohyama M. *et ál.* Reactivation of human herpesvirus (HHV) family members other than HHV-6 in drug-induced hypersensitivity síndrome. *Br J Dermatol.* 2006; 155:344-349.
26. Frenkel N., Schirmer E. C., Katsafanas G., June C.H. *et ál.* T-cell activation is required for efficient replication of human herpesvirus 6. *J Virol* 1990; 64:4598–4602.
27. Hashizume H., Aoshima M., Ito T., Seo N. *et ál.* Emergence of circulating monomyeloid precursors predicts reactivation of human herpesvirus-6 in drug-induced hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol* 2009; 161: 486-488.
28. Masaki T, Fukunaga A, Tohyama M, Koda Y *et ál.* Human herpes virus 6 encephalitis in allopurinol-induced hypersensitivity syndrome. *Acta Derm Venereol* 2003; 83:128–131.
29. Fujino Y., Nakajima M., Inoue H., Kusuhara T. *et ál.* Human herpesvirus 6 encephalitis associated with hypersensitivity syndrome. *Ann Neurol* 2002; 51:771–774.
30. Descamps V., Collot S., Houhou N., Ranger-Rogez S. *et ál.* Human herpesvirus-6 encephalitis associated with hypersensitivity syndrome [letter]. *Ann Neurol* 2003; 53:280.
31. Sekine N., Motokura T., Oki T., Umeda Y. *et ál.* Rapid loss of insulin secretion in a patient with fulminant type 1 diabetes mellitus and carbamazepine hypersensitivity síndrome. *JAMA* 2001; 285: 1153-1154.
32. Descamps V., Mahe E., Houhou N., Abramowitz L. *et ál.* Drug-induced hypersensitivity syndrome associated with Epstein-Barr virus infection. *Br J Dermatol* 2003;148:1032-1034.
33. Koutras A. Epstein-Barr virus infection with pancreatitis, hepatitis and proctitis. *Pediatr Infect Dis* 1983; 2:312-313.
34. Picard D., Janela B., Descamps V., D'Incan M *et ál.* Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a multiorgan antiviral T cell response. *Sci Transl Med* 2010; 2: 46-62.
35. Aihara M., Sugita Y., Takahashi S., Nagatani T. *et ál.* Anticonvulsant hypersensitivity syndrome associated with reactivation of cytomegalovirus. *Br J Dermatol* 2001; 144: 1231–1234.
36. Asano Y., Kagawa H., Kano Y., Shiohara T. *et ál.* Cytomegalovirus disease during severe drug eruptions: report of 2 cases and retrospective study of 18 patients with druginduced hypersensitivity syndrome. *Arch Dermatol* 2009; 145: 1030–1036.
37. Hashizume H., Takigawa M. Drug-induced hypersensitivity syndrome associated with cytomegalovirus reactivation: Immunological characterization of pathogenic T cells. *Acta Derm Venereol* 2005; 85: 47-50.
38. Mitani N., Aihara M., Yamakawa Y., Yamada M. *et ál.* Drug-induced hypersensitivity syndrome due to cyanamide associated with multiple reactivation of human herpesviruses. *J Med Virol* 2005; 75: 430–434.
39. Sekiguchi A., Kashiwagi T., Ishida-Yamamoto A., Takahashi H. *et ál.* Drug-induced hypersensitivity syndrome due to mexiletine associated with human herpes virus 6 and cytomegalovirus reactivation. *J Dermatol* 2005; 32: 278–281.
40. Flamand L., Stefanescu I., Ablashi D. V., Menezes J. *et ál.* Activation of the Epstein-Barr virus replicative cycle by human herpesvirus 6. *J Virol* 1993; 67: 6768–6777.
41. Katsafanas G. C., Schirmae E. C., Wyatt L. S., Frenkel N. *et ál.* In vitro activation of human herpesviruses 6 and 7 from latency. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 94: 9788–9792.
42. Kano Y., Shiohara T. Sequential reactivation of herpesvirus in drug induced hypersensitivity syndrome. *Acta Derm Venereol* 2004; 84: 484–485.
43. Hara H., Kobayashi M., Yokoyama A., Tochigi M. *et ál.* Drug-induced hypersensitivity syndrome due to carbamazepine associated with reactivation of human herpesvirus 7. *Dermatology* 2005; 211: 159–161.
44. Shiohara T., Kano Y. Are viral infections responsible for the development of drug-induced hypersensitivity syndrome as well as graft-versus-host diseases? *Dermatology* 2005; 210: 259–260.
45. Ozcan D., Seçkin D., Bilezikçi B., Aislan H. *et ál.* The role of human herpesvirus-6, Epstein-Barr virus and cytomegalovirus infections in the etiopathogenesis of different types of cutaneous drug reactions. *Int J Dermatol* 2010; 49:1250-1254.
46. Marini M. A. Marini M. G. *Actualización del eritema multiforme.* 2007.
47. Cruz M. J., Mota A., Baudrier T., Gil-da-Costa M. J. *et ál.* Stevens-Johnson syndrome associated with cytomegalovirus infection in a child with ependymoma. *J Dermatol Case Rep.* 2010; 4:11-14.
48. Peppercorn A. F., Miller M. B., Fitzgerald D., Weber D. J. *et ál.* High-level human herpesvirus-6 viremia associated with onset of Stevens-Johnson syndrome: report of two cases. *J Burn Care Res* 2010; 31:365-368.
49. Maggio M. C., Liotta A., Cardella F., Corsello G. *et ál.* Stevens-Johnson syndrome and cholestatic hepatitis induced by acute Epstein-Barr virus infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011; 23:289.
50. Teraki Y., Murota H., Izaki S. Toxic epidermal necrolysis due to zonisamide associated with reactivation of human herpesvirus 6. *Arch Dermatol* 2008; 144:232-235.
51. Viera M. H., Perez O. A., Patel J. K., Jones I. *et ál.* Phenytoin associated hypersensitivity síndrome with features of DRESS ans TEN/SJS. *Cutis* 2010; 85: 312-317.
52. Valeyrie-Allanore L., Sassolas B., Roujeau J. C. Drug-induced skin, nail and hair disorders. *Drug Saf* 2007; 30:1011-1030.
53. Shiohara T., Inaoka M., Kano Y. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS): a reaction induced by a complex interplay among herpesviruses and antiviral and antidrug immune responses. *Allergol Int* 2006; 55:1–8.

Cuestionario de autoevaluación

1) Con respecto al exantema por ampicilina en contexto de mononucleosis infecciosa (MI):

- a. Ocurre en un 10% de los casos de MI tratados con ampicilina
- b. Es fundamental estudiar al paciente una vez superado el cuadro para descartar hipersensibilidad a la ampicilina
- c. Se postula que la infección viral facilita la aparición de la hipersensibilidad al fármaco
- d. Suele aparecer en forma tardía, 4 a 6 semanas luego de la administración del fármaco

2) ¿Cuál de los siguientes no es un criterio diagnóstico de Síndrome de hipersensibilidad inducido por drogas (DIHS)?:

- a. Reactivación del HHV-6
- b. Eritrosedimentación acelerada
- c. Fiebre
- d. Eosinofilia

3) En qué patologías se ha documentado una reactivación secuencial de diferentes herpesvirus:

- a. Síndrome de hipersensibilidad inducido por drogas
- b. Enfermedad de injerto contra huésped
- c. Necrolisis epidérmica tóxica
- d. a y b son correctas

4) Qué herpesvirus se reactivan en una fase tardía durante el DIHS:

- a. HHV-7 y CMV
- b. EBV y CMV
- c. HHV-6 y HHV-7
- d. HHV-7 y EBV

5) La reactivación del HHV-6 durante el DIHS:

- a. Ocurre entre la segunda y tercera semana del cuadro
- b. Coincide con las manifestaciones clínicas más tardías del cuadro
- c. Predice un compromiso sistémico de mayor severidad
- d. Todas son correctas

6) La reactivación del HHV-6 durante el DIHS se ve facilitada por:

- a. La infiltración cutánea por LT CD8+ activados
- b. La activación de los LT CD4+ que ocurre en el contexto de la alergia farmacológica
- c. El aumento en el número de precursores mono-mieloides en sangre periférica
- d. b y c son correctas

7) Señale la incorrecta con respecto a la reactivación del CMV durante el DIHS:

- a. Ocurre en una fase temprana, previa a la reactivación del HHV-6
- b. Puede ser facilitada por una reactivación previa del HHV-6
- c. Se asocia a miocarditis, neumonía y sangrado gastrointestinal
- d. Se asocia a mayor mortalidad

8) La reactivación del HHV-6 ha sido documentada en casos de:

- a. Exantema por drogas
- b. Pustulosis exantemática aguda generalizada
- c. Erupción fija por drogas
- d. DIHS

9) Ante un paciente que cumple criterios diagnósticos de DRESS:

- a. Realizar biopsias de piel para estudio histopatológico, y para búsqueda de HHV-6, HHV-7, EBV y CMV por PCR
- b. Suspender el fármaco implicado
- c. Solicitar serologías virales y PCR cuantitativa en sangre para HHV-6, HHV-7, CMV, EBV
- d. Todas son correctas

10) Los principales agentes causales del DRESS y DIHS son:

- a. Betabloqueantes
- b. AINEs
- c. Anticonvulsivantes
- d. Tiazidas

Respuestas correctas vol. XIX – N° 6 / 2013

1 b | 2 b | 3 d | 4 c | 5 d | 6 b | 7 b | 8 a | 9 d | 10 b