

SÍNDROME DE DRESS: PRESENTACIÓN DE CASO Y REVISIÓN DE LITERATURA

DRESS Syndrome: Case presentation and review

Alfonso Sosa Coltro¹, Marcia Ordóñez Godoy¹, Efraín Bú Figueroa²

¹Doctor en Medicina y Cirugía, Facultad de Ciencias Médicas UNAH.

²Internista Infectólogo. Departamento de Medicina Interna del Hospital Escuela Universitario.

³Profesor de Medicina de la Facultad de Ciencias Médicas UNAH.

RESUMEN. Introducción. El Síndrome de DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) es una patología infrecuente que se caracteriza por exantema generalizado, fiebre, eosinofilia, alteraciones de la función hepática e incluso falla multiorgánica; que se desencadena generalmente en los dos primeros meses del inicio de algún tratamiento farmacológico. **Caso clínico:** Presentamos el caso de una paciente femenina de 22 años de edad diagnosticada con epilepsia hace 2 años, que inició tratamiento con fenitoína 30 días previos al ingreso. Acudió con historia de máculas eritematosas de 10 días de evolución localizadas en miembros superiores, acompañadas de prurito moderado, las cuales fueron progresando paulatinamente hasta convertirse en eritema generalizado pruriginoso. Además presentó fiebre continua de 5 días, dolor abdominal, hipotensión y taquicardia. El diagnóstico se realizó mediante la asociación de la clínica, de los valores sumamente elevados de IgE y de una biopsia cutánea; tras lo cual se suspendieron rápidamente los medicamentos causales y se manejó a la paciente con esteroides sistémicos, llevando a una mejoría significativa. **Discusión:** La paciente en cuestión presentó un cuadro desencadenado inicialmente por fármacos típicamente asociados al síndrome, pero sin los hallazgos hematológicos esperados. Asimismo, desarrolló hipersensibilidad simultánea a otros medicamentos raramente asociados. **Conclusión:** La suspensión rápida de los medicamentos causales y la aplicación de esteroides sistémicos son la base del tratamiento de esta patología, tras lo cual se da una mejoría importante. El tratamiento de las complicaciones sistémicas debe individualizarse de acuerdo a su gravedad y significancia clínica.

Palabras clave: Anticonvulsivantes, Exantema, Hipersensibilidad a las drogas, Inmunología.

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) es una patología infrecuente que se caracteriza por exantema generalizado, fiebre, eosinofilia, alteraciones de la función hepática e incluso falla multiorgánica; que se desencadena generalmente en los dos primeros meses del inicio de algún tratamiento farmacológico.¹ La primera descripción de la entidad fue hecha en 1959 por Sidney Saltzstein para describir reacciones cutáneas a medicamentos de características compatibles con linfoma cutáneo, por lo cual inicialmente la denominó "linfoma inducido por medicamentos".² Los hallazgos clínicos característicos incluyen un rash eritematoso o maculopapular, generalmente pruriginoso que evoluciona a eritrodermia con descamación, asociado a edema facial, fiebre y múltiples linfadenopatías. Asimismo, hay afectación de uno o más órganos i.e. nefritis, miocarditis, hepatitis, neumonitis, colitis, etc., que pueden poner en riesgo la vida.

La patogénesis del Síndrome de DRESS no está bien definida, aunque existen múltiples hipótesis, como ser la deficiencia genética de enzimas encargadas de metabolizar ciertas drogas, llevando a su acumulación en el organismo, activando una cas-

cada inflamatoria mediada por IL-5 y eosinofilia. Otras asocian al síndrome con el HLA o posibles interacciones virales con dichas drogas, creando una respuesta mediada por células T.³ Al menos 44 drogas se han visto asociadas con el Síndrome de DRESS, principalmente los anticonvulsivantes aromáticos, que incluyen fenitoína, carbamazepina y fenobarbital, además de las sulfonamidas.⁴ Otros medicamentos relacionados al desarrollo de esta entidad clínica son lamotrigina, fluoxetina, minoxicilina, alopurinol, metronidazol y antiinflamatorios no esteroideos, así como algunos antirretrovirales.⁵

Se presenta en 0,9 de cada 100,000 habitantes en la población general, aunque su incidencia varía dependiendo del fármaco causal, la raza y del estado inmunológico del paciente.² Se le atribuye una mortalidad de hasta 10%, generalmente debida al detrimento de la función hepática.³ Se presenta el siguiente caso debido a su rareza en nuestro medio clínico; y con el objetivo de ilustrar algunas manifestaciones atípicas y medicamentos poco asociados al desarrollo del síndrome.

PRESENTACIÓN DE CASO

Paciente femenina de 22 años de edad, procedente del Municipio de Tatumbla, Francisco Morazán; con historia de máculas eritematosas de 10 días de evolución localizadas en miembros superiores, escasas y acompañadas de prurito moderado, las cuales fueron progresando paulatinamente hasta convertirse en eritema generalizado pruriginoso. Cinco días antes del ingreso presentó fiebre no cuantificada, subjetivamente

Recibido para publicación el 04/2017, aceptado el 05/2017

Dirección para correspondencia: Dr. Alfonso Sosa Coltro
Correo electrónico: oisaula@riojasalud.es

Conflicto de interés. Los autores declaramos no tener conflictos de interés en relación a este artículo.

alta, sin predominio de horario. Negó mialgias, artralgias u otra sintomatología acompañante.

Como antecedente de importancia refirió epilepsia diagnosticada hace 2 años, luego del nacimiento de su segundo hijo, sin control posterior. Inició tratamiento con fenitoína 20 días previo al inicio de los síntomas. Negó hipersensibilidad a medicamentos y alimentos, así como antecedentes hospitalarios.

El examen físico evidenció a una paciente agudamente enferma, en mal estado general, con temperatura de 38.5 °C, presión arterial 90/60 mmHg, frecuencia cardíaca y pulso de 120 por minuto, frecuencia respiratoria de 18 por minuto, Glasgow 15/15, corazón rítmico sin soplos audibles, murmullo vesicular presente en todos los campos pulmonares, dolor abdominal difuso a la palpación superficial y profunda, con eritema generalizado, no doloroso, que desaparece a la digitopresión, acompañado de prurito intenso, sin otros hallazgos patológicos.

El hemograma al ingreso no mostró anomalías (10 eosinófilos/ μ L, correspondientes al 0.1% de leucocitos). La química sanguínea reveló: AST 1292 U/L, CPK total 1661 U/L, bilirrubina total 5.8 mg/dL, bilirrubina directa 4.8 mg/dL.

El ecocardiograma realizado mostró hipertrofia concéntrica ventricular izquierda con hipoquinesia generalizada, FEVI 40%. Un ultrasonido abdominal evidenció ligera dilatación portal con escaso líquido libre en cavidad, así como vesícula biliar de paredes engrosadas sin evidencia de litos e hígado sin alteración en tamaño ni ecogenicidad.

Tras el ingreso, sus cifras tensionales descendieron a 70/50 mmHg, presentó hiperglicemia del paciente crítico y empeoró su estado general. Se instaló tratamiento con aminas vasoactivas y ceftriaxone por sospecha de choque séptico sin determinación de foco de entrada, tras lo cual la paciente presentó una exacerbación del eritema. Al aplicarle difenhidramina intravenosa, el cuadro empeoró aún más, por lo que se suspendieron todos los medicamentos intravenosos. Asimismo, se sustituyó fenitoína por levetiracetam 500 mg vía oral cada 12 horas, por sospecha de reacción alérgica a la misma. Dichas medidas fueron seguidas por una mejoría clínica notable.

Se realizó biopsia cutánea, la cual histopatológicamente mostró un infiltrado linfohistiocitario en bandas, con escasos eosinófilos y macrocitos.

Inmunoglobulinas revelaron IgE 981 U/mL, por lo que se presentó al Servicio de Inmunología. Dicho servicio realizó pruebas epicutáneas y subcutáneas para diversos medicamentos. Fueron positivas para fenitoína, fenobarbital, ceftriaxone, difenhidramina y ranitidina. (Ver Figura 1) Se realizó además un panel alérgico para alimentos, positivo para fresa, pepino, maní, limón, etc.

En el transcurso de los días siguientes, tras un tórpido inicio, la paciente presentó una buena evolución intrahospitalaria, estabilizándose hemodinámicamente. Asimismo, desapareció el eritema generalizado y el prurito, por lo que se le otorgó el alta médica.

La paciente estuvo hospitalizada por 31 días, egresó con tratamiento oral a base de esteroides, indicaciones para evitar desencadenantes alérgicos y remitiéndose a consulta externa para su seguimiento ambulatorio.



Figura 1. Prueba cutánea positiva con Fenobarbital en la paciente a los 15 segundos.

DISCUSIÓN

El diagnóstico de Síndrome de DRESS es difícil debido al patrón eruptivo cutáneo y a la variedad de órganos involucrados, así como su asociación a fármacos de distintas índoles y de uso habitual (anticomiales aromáticos, antibióticos, anti-depresivos, antiinflamatorios no esteroideos).⁶ Debe hacerse un énfasis especial en los antecedentes patológicos y esquemas de tratamiento previos, aunados a la clínica y laboratorio para la sospecha y ulterior diagnóstico definitivo.

Los diagnósticos diferenciales incluyen al síndrome de Stevens-Johnson (SJJ), caracterizado por lesiones cutáneas en diana que afectan menos de 10% de la superficie corporal y comprometen las mucosas (90% de los casos).⁷ Otros diagnósticos diferenciales a considerar son: linfoma, seudolinfoma medicamentoso, infecciones agudas del virus de Epstein-Barr, virus de hepatitis A y B, estreptococo, pustulosis aguda exantemática generalizada, enfermedad de Still y enfermedad de Kawasaki.

En la actualidad se ha propuesto una escala para diferenciar DRESS de otras patologías sistémicas, con una variedad de criterios para clasificar los casos como negativos, posibles, probables y definitivos.⁸ (Ver Cuadro 1)

Aplicando dicha tabla en el cuadro clínico de la paciente, obtuvimos una suma total de 6 puntos, entrando dentro de la categoría de definitivo.

La paciente inició tratamiento antimicótico con fenitoína 20 días antes del inicio de los síntomas, dato concordante con la cronología típica del síndrome. Sin embargo, la asociación a medicamentos puede no ser tan clara. Algunos autores aseguran que el inicio del cuadro puede aflorar hasta 3 meses después del contacto con el fármaco desencadenante.⁹

El eritema cutáneo generalizado estuvo presente desde el inicio del cuadro, mientras que la fiebre >38.5 °C tuvo una aparición algo tardía, pero se mantuvo. La paciente fue investigada por patologías infecciosas (hemocultivos, serologías por hepatitis B y C, citomegalovirus, VEB, VIH, micoplasma) y autoinmunes

Cuadro 1: Criterios Diagnósticos del Síndrome de Dress⁸

Puntuación	-1	0	1	2
Fiebre $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$	NO	SI		
Linfadenomegalia		NO	SI	
Eosinofilia			0.7- 1.499x10 ⁹	>1.5x10 ⁹
Eosinofilia con leucocitos menores de 4,000			10%-19.9%	>20%
Linfocitos Atípicos		NO	SI	
%SC Rash cutáneo		NO	>50%	
Rash cutáneo sugerente de DRESS	NO		SI	
Biopsia sugerente de DRESS	NO	SI		
Involucro hígado		NO	SI	
Involucro riñón		NO	SI	
Involucro musculo/corazón		NO	SI	
Involucro páncreas		NO	SI	
Involucro otros órganos		NO	SI	
Resolución \geq a 15 días	NO	SI		
Evaluación de otras causas potenciales: ANA, hemocultivo, serología para VHA, VHB, VHC, Clamidia, micoplasma (Sin ninguna positiva y \geq de 3 negativos)			SI	
Puntuación final: menor de 3 negativo, 2-3 posible, 4-5 probable y mayor de 5 definitivo				

(ANA, ANCA, C3, C4, cardiolipina), sin obtener datos positivos.

Los niveles de transaminasas en el Síndrome de DRESS se elevan 10 a 20 veces sobre sus valores normales, en tanto que el incremento de gamma GT y fosfatasa alcalina puede precipitar una hepatitis con falla hepática.¹⁰ El caso en cuestión presentó esta anomalía, con valores de AST que sobrepasaron las 1290 U/L. La afectación hepática es la principal causa de muerte en el síndrome.

El daño cardiovascular fue evidente ecocardiográficamente, sustentado con el incremento de la CPK (1661 U/L), así como con el descenso sostenido de la presión arterial. Los hallazgos ecocardiográficos de hipoquinesia generalizada, en una paciente joven sin antecedentes cardiacos, sugiere el desarrollo de miocarditis; siendo esta un elemento descrito dentro del síndrome.

La hiperglicemia del paciente crítico que se encontró en la paciente es sugestiva de compromiso pancreático, que se presenta en un 5% de los casos.⁷

Un dato desconcertante fue la ausencia de eosinofilia, que se presenta en más del 92% de los casos.¹¹ Este hallazgo se encuentra incluso comprendido dentro del nombre del síndrome, indicando que se trata prácticamente de un requisito. Sin embargo, el resto del cuadro clínico hizo innecesario este criterio para mantener la sospecha.

La paciente en cuestión presentó un cuadro desencadenado inicialmente por fármacos típicamente asociados al síndrome, pero sin los hallazgos hematológicos esperados. Asimismo, desarrolló hipersensibilidad simultánea a otros medicamentos poco asociados, como ser antihistamínicos H1 y H2 (ranitidina, difenhidramina).

Fue abordada inicialmente por las complicaciones hepáticas y cardiacas presentadas al ingreso, no por la patología de base, lo cual hizo que su evolución fuese tórpida.

El diagnóstico definitivo llegó tras la asociación de la clínica, de los valores sumamente elevados de IgE y de la biopsia cutánea, que presentó un infiltrado linfocitario en bandas, con escasos eosinófilos y macrófagos en dermis. Dicha descripción histopatológica es típica del Síndrome de DRESS.^{3,9,12}

La suspensión rápida de los medicamentos causales y la aplicación de esteroides sistémicos son la base del tratamiento de esta patología, tras lo cual se da una mejoría importante.¹³ El tratamiento de las complicaciones sistémicas debe individualizarse de acuerdo a su gravedad y significancia clínica. Está descrita la posibilidad de recidiva del síndrome cuando se reduce o se suspende la corticoterapia precozmente.¹

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos al Dr. Vladimir Guzmeli del Servicio de Inmunología por la realización de las pruebas cutáneas y perfiles inmunes, y a todo el equipo médico asistencial del Hospital Escuela Universitario por su importantísimo aporte en el diagnóstico y tratamiento de este caso.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

Alfonso Sosa Coltro y Marcia Ordóñez Godoy: concepción y diseño del caso, recolección de datos y entrevista, análisis e interpretación, redacción del artículo.

Efraín Bú Figueroa: asesoría, revisión crítica y aprobación final.

REFERENCIAS

1. Paula Felgueiras, Emília Guerreiro, Énio Pereira, Raquel López. Síndrome de DRESS. *Galicía Clin* 2011; 72 (4): 185-187.
2. Jimena Muciño-Bermejo, Manuel Díaz de León-Ponce, Carlos Gabriel Briones-Vega. Síndrome de DRESS Reporte de un caso clínico. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2013;51(3):330-5
3. S. Tas T. Simonart. Management of Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS Syndrome): An Update. *Dermatology* 2003;206:353-356 DOI: 10.1159/000069956. Disponible en: <http://www.ucdenver.edu>
4. Forte Pérez-Minayo , Arias Moya, Gómez Pérez. Descripción de un caso de Síndrome DRESS posiblemente asociado a la administración de terapia anticoagulante parenteral. *Revista de la OFIL vol. 25 - n°1 - 2015*
5. Sonal Choudhary, Michael McLeod, Daniele Torchia and Paolo Romanelli. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) Syndrome. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2013 Jun; 6(6): 31-37.
6. Julieta Osuna Osuna, Mirna Eréndira Toledo Bahena, Adriana Valencia Herrera, Erika Ramírez Cortés, Carlos Mena Cedillos. Reacción por drogas con Eosinofilia: Síndrome DRESS, un gran simulador. *Dermatología Cosmética, Medica y Quirúrgica.* Edición Abril-Junio 2013 / Volumen 11-Número 2. Disponible en: <http://dcmq.com.mx>
7. Jeung YJ, Lee JY, Oh MJ, Chull D, Lee BJ. "Comparison of the Causes and Clinical Features of Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms and Stevens-Johnson Syndrome". *Allergy, Asthma Immunol Res* 2010; 2: 123-126.
8. Kardaun SH, Sidoroff A, Vallerye-Allanore L, et al. "Variability in the clinical pattern of cutaneous side effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist?" *Br J Dermatol* 2007; 156: 609-611.
9. Paulo Criado, Roberta Jardim, Joao de Magalhaes, Claudia Santi. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms/Drug Induced Hypersensitivity Syndrome: A Review of current concepts. *An. Bra.Dermatol.*, v.87, n.3, p.435-449, 2012. Disponible en: www.producao.usp.br
10. Estrella V, Baroni E, Leroux MB, Sánchez A, et al. "Síndrome de hipersensibilidad a anticonvulsivantes (SHA)". *Rev Argent Dermatol* 2007; 88: 46-54.
11. Um SJ, Lee SK, Kim YH, et al. "Clinical Features of Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome in 38 Patients". *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010; 20: 556-562
12. Natkunarajah J, Goolamali S, Craythorne E, et al. "Ten cases of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) treated with pulse intravenous methylprednisolone". *Eur J Dermatol* 2011; 21: 385-391.
13. Bañuelos-Díaz LD, Ramírez-Padilla M. Síndrome de DRESS como una reacción de hipersensibilidad inducida por sulfasalazina. *Revista Médica MD, Volumen 6, número 1; agosto-octubre 2014.* Disponible en: www.medigraphic.com

ABSTRACT. Introduction: DRESS Syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) is an uncommon condition characterized by generalized rash, fever, eosinophilia, impaired liver function and even multiorgan failure; which is triggered generally in the first two months after starting some pharmacological treatment. **Case presentation:** We report a 22-year-old female patient diagnosed with epilepsy two years ago, who started treatment with phenytoin 30 days prior to admission. She arrived with a history of 10 days of erythematous macules, located in upper limbs, accompanied by moderate pruritus, which progressed to a generalized pruriginous rash. She also manifested a five day fever, abdominal pain, hypotension and tachycardia. The diagnosis was made by associating the clinical manifestations, the extremely high levels of IgE and a skin biopsy; after which medications were quickly suspended and she was treated with systemic steroids, leading to a significant improvement. **Discussion:** The patient presented symptoms initially triggered by drugs typically associated with the syndrome, but without the expected hematologic findings. She also developed concurrent hypersensitivity to other seldom associated medications. **Conclusion:** Rapid suspension of causative drugs and the application of systemic steroids are the basis of this pathology's treatment, after which there is a significant improvement. The treatment of systemic complications should be individualized according to its severity and clinical significance.

Keywords: Anticonvulsants, Drug Hypersensitivity, Immunology, Exanthema.