

Síndrome DRESS

DRESS syndrome.

María Mercedes Fernández-Reyes,¹ Arturo Ramírez-Rosales,² Israel Guerrero-Izaguirre,² Alicia López-Romo²

Resumen

El síndrome DRESS (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*), también llamado síndrome de hipersensibilidad inducido por fármacos (*drug-induced hypersensitivity syndrome, DiHS*), es una reacción severa a fármacos que se distingue por erupción cutánea, fiebre, linfadenopatía, afectación de múltiples órganos, eosinofilia y linfocitos atípicos. El hígado, el corazón, los riñones y los pulmones son los más afectados. Comunicamos el caso de una paciente de 50 años de edad con esta enfermedad y se revisan los criterios diagnósticos, de tratamiento y de pronóstico.

PALABRAS CLAVE: Síndrome DRESS; síndrome de hipersensibilidad inducido por fármacos; reacción a fármacos; erupción cutánea; eosinofilia.

Abstract

DRESS syndrome (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms), also called drug-induced hypersensitivity syndrome (DiHS), is a severe drug reaction that is characterized by rash, fever, lymphadenopathy, multi-organ impairment, eosinophilia and atypical lymphocytes. Liver, heart, kidneys and lungs are the most affected. We report the case of a 50-old-year woman with this illness, and diagnostic criteria, treatment and prognosis are reviewed.

KEYWORDS: DRESS syndrome; Drug-induced hypersensitivity syndrome; Drug reaction; Rash; Eosinophilia.

¹ Dermatología, CDEM Centro Dermatológico y Medicina Estética, Monterrey, Nuevo León, México.

² Medicina Interna, Hospital Christus Muguerza Alta Especialidad, Monterrey, Nuevo León, México.

Recibido: febrero 2018

Aceptado: mayo 2018

Correspondencia

María M Fernández Reyes
cdem.dermatologia@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Fernández-Reyes MM, Ramírez-Rosales A, Guerrero-Izaguirre I, López-Romo A. Síndrome DRESS. Dermatol Rev Mex. 2018 noviembre-diciembre;62(6):522-528.

ANTECEDENTES

El síndrome DRESS (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*), también llamado síndrome de hipersensibilidad inducido por fármacos (*drug-induced hypersensitivity syndrome, DiHS*),¹ es una reacción severa a fármacos que se caracteriza por erupción cutánea, fiebre, linfadenopatía, afectación de múltiples órganos, eosinofilia y linfocitos atípicos, que aparece en las primeras 12 semanas de iniciado el tratamiento farmacológico y la posible persistencia y progresión de los síntomas a pesar de suspender el medicamento.¹⁻⁵ La tasa de mortalidad varía alrededor de 10 a 30%, la mayoría por daño hepático, que muestra infiltrado eosinofílico.³ La incidencia estimada de este síndrome es de 1:1000 a 1:10,000 exposiciones a medicamentos.⁴ Los anticonvulsivos aromáticos (fenitoína, fenobarbital, carbamacepina) y sulfonamidas son la causa más común del síndrome DRESS.³ Sin embargo, una gran variedad de fármacos, especialmente lamotrigina, alopurinol, AINES, captopril, calcioantagonistas, mexiletina, fluoxetina, dapsona, terbinafina, metronidazol, minociclina y antirretrovirales se han relacionado con esta enfermedad.^{3,6}

Se comunica un caso clínico atendido en un hospital privado en Monterrey, Nuevo León.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 50 años de edad, hispana, con depresión mayor en tratamiento psiquiátrico iniciado un mes antes de llegar a nuestro servicio, basado en alprazolam, fluoxetina, lamotrigina, carbamacepina, gabapentina y sertralina. Inició su padecimiento actual tres semanas antes de su ingreso, al padecer un cuadro infeccioso de las vías respiratorias superiores; que fue tratado con ibuprofeno y amoxicilina añadidos al tratamiento de base. Tres días posteriores al inicio del antibiótico aparecieron

lesiones cutáneas diseminadas no especificadas y prurito en el tronco y las extremidades. Fue tratada sintomáticamente con dexametasona intramuscular como dosis única con alivio parcial de los síntomas sin la suspensión de los fármacos mencionados. Siete días después aparecieron nuevamente las lesiones cutáneas con mayor severidad con aumento de la superficie corporal afectada y escasa respuesta a una segunda dosis de dexametasona; se agregó fiebre, debilidad, astenia, hipodinamia e hiporexia. A su ingreso en el servicio de urgencias se encontraba alerta, orientada en tiempo, lugar y espacio, fiebre de 39°C, con deshidratación moderada, taquicardia, hipotensa y con lesiones cutáneas caracterizadas por exantema máculo-papular en 50% de la superficie corporal, en la piel cabelluda, la cara, el cuello, el tronco, el abdomen y las extremidades (**Figura 1**). La faringe mostraba importante hiperemia de mucosa y lesiones



Figura 1. Se aprecia la extensión de la lesión dérmica que afecta cerca de 80% de la superficie corporal.

descamativas en la comisura labial, compatible con queilitis. Los pulmones con murmullo vesicular bilateral, sin estertores ni sibilancias; ruidos cardiacos rítmicos de buena intensidad sin fenómenos agregados; abdomen con peristalsis normal, blando, sin organomegalias palpables. Los estudios de inicio mostraron leucocitos de 12,960/mm³, eosinofilia con 1944 células/mm³ totales, linfocitos atípicos de 1166/mm³; perfil bioquímico con alteración de la función hepática (**Figura 2**) con aspartato aminotransferasa (AST) de 294 UI/L, alanino aminotransferasa (ALT) de 396 UI/L, fosfatasa alcalina (FA) 294 UI/L, lactato deshidrogenasa (LDH) 1400 UI/L y gamma-glutamyl-transpeptidasa (GGT) 266; bilirrubinas, proteínas y el resto del perfil bioquímico estaban dentro de rangos normales. Al ingreso se inició el tratamiento farmacológico con cetirizina, ranitidina e hidrocortisona. Durante las primeras 48 horas la paciente se encontraba hemodi-

námicamente estable, pero con persistencia y aumento de lesiones dermatológicas a pesar del tratamiento inicial, mínima variación de la biometría hemática con aumento de la leucocitosis, persistencia de los linfocitos atípicos, sin afección a las otras líneas celulares, con aumento progresivo de transaminasas con AST 370 UI/L, ALT 478 UI/L, FA 425 UI/L, LDH 1170 UI/L y GGT 400 UI/L. Se integró al caso el servicio de Dermatología, que inició tratamiento con dexametasona sistémica a razón de 8 mg IV c/8 h, con suspensión de hidrocortisona y medidas locales de fomentos con sulfato de cobre, humectación en la piel y la mucosa oral. Se realizaron estudios complementarios, radiografía posteroanterior de tórax que mostró proceso bronquítico agudo y el ultrasonido de abdomen total reveló indicios de serositis hepática y derrame pleural derecho no visible en la radiografía. Al sexto día tuvo exacerbación de la erupción dérmica con exan-

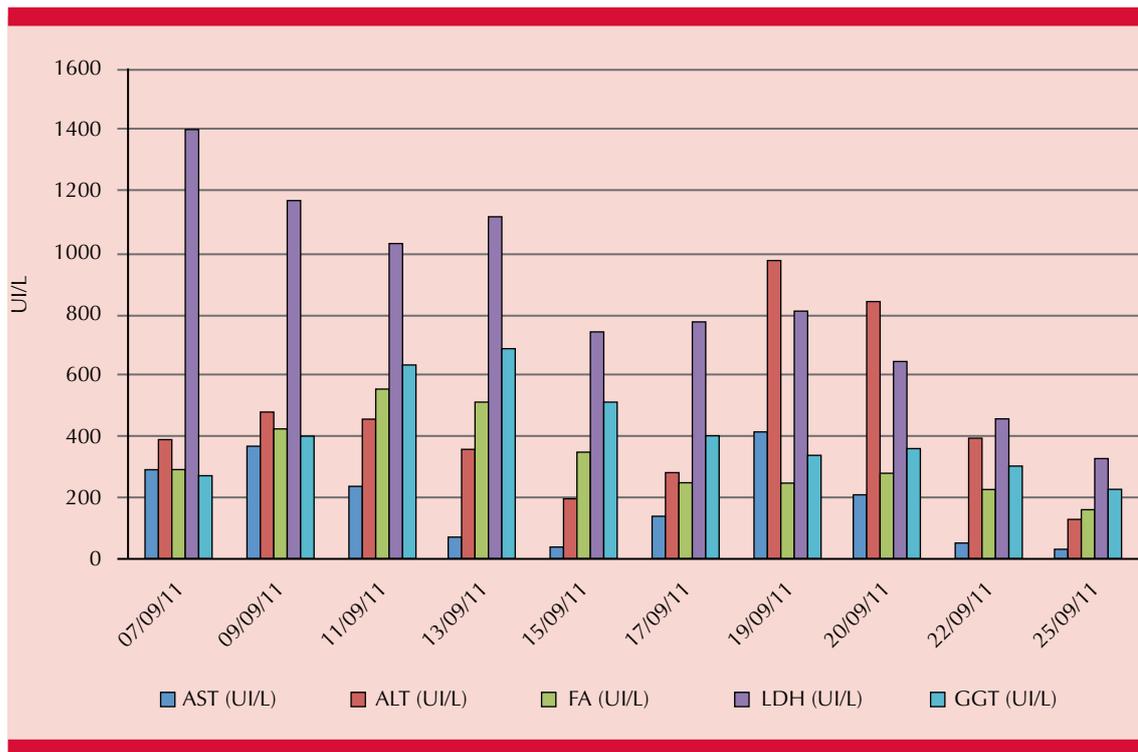


Figura 2. Evolución bioquímica.

tema máculo-papular en 80% de la superficie corporal, sin afectar las palmas y las plantas, con aumento de la queilitis y se inició tratamiento con evastina a dosis de 10 mg/día VO y ciclos de metilprednisolona a razón de 250 mg/día IV, durante tres días, con retiro de dexametasona, con alivio de los síntomas. Al día 9 se encontró leucocitosis con neutrofilia y persistencia de los linfocitos atípicos, eutérmica, las pruebas de funcionamiento hepático se orientaron hacia la mejoría por disminución del patrón hepatocelular, con mantenimiento de GGT y fosfatasa alcalina sin relación con las bilirrubinas. La biopsia de piel reportó solamente infiltrado inflamatorio inespecífico en la dermis papilar con infiltrados perivasculares, compatible con una reacción exantemática a medicamentos (**Figura 3**). Posterior a ciclos de metilprednisolona se inició esquema de glucocorticoide con deflazacort a dosis terapéutica con alivio progresivo del cuadro clínico, marcada disminución de las enzimas hepáticas más disminución de leucocitosis y cese de leucocitos atípicos. Sin embargo, a los 12 días de internamiento, experimentó nueva elevación de las transaminasas de 10 a 12 veces

su valor máximo, se interconsultó con el servicio de Hepatología y se agregó como tratamiento coadyuvante pentoxifilina más lactulosa, cuidar de hepatotóxicos, se aumentó deflazacort a dosis de 60 mg/día; la mejoría clínica persistió con gran remisión de las lesiones dérmicas, las últimas en mejorar fueron las lesiones del tórax anterior y el abdomen. Finalmente, a los 18 días de hospitalización la paciente egresó con disminución progresiva de las enzimas hepáticas y mejoría general, y con esteroides orales a razón de 50 mg VO/día, con disminución progresiva durante cuatro semanas.

DISCUSIÓN

La patogénesis del síndrome DRESS aún no está bien entendida; diferentes mecanismos se han implicado en su aparición, que incluyen defectos en la desintoxicación que crean metabolitos reactivos con la consecuente activación inmunológica y aparición de la reacción inflamatoria con predominio de formación de interleucina 5 (IL-5), lo que promueve la infiltración del tejido por eosinófilos, acetilación lenta, reactivación

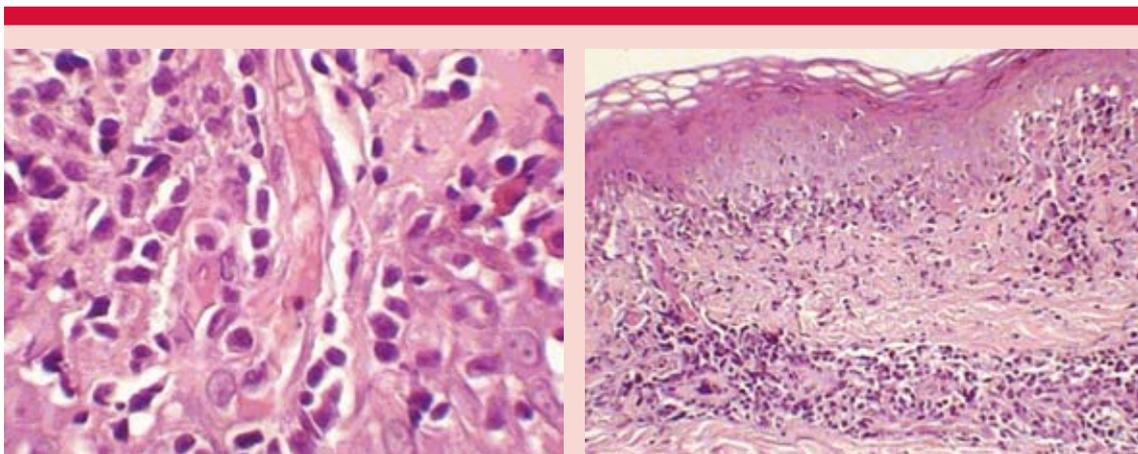


Figura 3. Biopsia de piel. Se observa el epitelio plano estratificado con queratinización, en cuyo espesor se observan queratinocitos apoptóticos aislados y cuya capa basal muestra un cambio vacuolar y espongirosis moderada que se extiende de una a dos capas por encima de este nivel. Concomitante con estas alteraciones se observa infiltrado inflamatorio conformado por linfocitos atípicos, que también se localiza alrededor de los plexos vasculares superficiales. Esta imagen histopatológica es compatible con una reacción exantemática a fármacos.

del virus de Epstein-Barr y el virus del herpes humano (HHV) 4, 6 y 7.³⁻⁶

El diagnóstico del síndrome DRESS es un reto debido al patrón de erupción cutánea y la afectación de diversos órganos. En un esfuerzo para definir el diagnóstico del síndrome se desarrolló el sistema de puntuación RegiSCAR (*Registry of Severe Cutaneous Adverse Reaction*),^{5,7} que constituye un registro europeo de la severidad de las reacciones adversas cutáneas que incluye el síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, pustulosis exantemática aguda generalizada y síndrome DRESS. Uno de los objetivos de este registro es delinear cada una de estas reacciones como entidades distintas. En este caso, la puntuación RegiSCAR se diseñó para graduar los casos de síndrome DRESS como “no es caso,” “posible,” “probable” o “definitivo” (**Cuadro 1**).

La paciente del caso comunicado, con base en esta clasificación, es definitivamente un caso de síndrome DRESS. El tratamiento de esta enfermedad comienza por la suspensión de todos los fármacos y es la única medida no disputada debido a que reduce la tasa de mortalidad y complicaciones, como el síndrome de Steven-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica.³ Este proceso tiene vital importancia debido a la patogénesis del síndrome DRESS y se sostiene la teoría de la acumulación de metabolitos tóxicos.⁸

El control de la fiebre debe basarse en antipiréticos para reducir sus efectos y el cuidado de la piel puede incluir esteroides tópicos para disminuir los síntomas.^{9,10} En caso de haber dermatitis exfoliativa, el principio básico del tratamiento comprende el protocolo de los pacientes por quemaduras basado en el control de la temperatura ambiental, corrección hidroelectrolítica, soporte nutricional y prevención de la sepsis.¹¹

Los esteroides sistémicos pueden reducir los síntomas de las reacciones por hipersensibilidad retardada, se sabe que inhiben la producción de interleucina 5 (IL-5) y el reclutamiento de eosinófilos.^{3,9,11} Las recaídas se han descrito en reportes de casos independientes y se han relacionado con la disminución o suspensión de los mismos.³ Algunos autores sugieren su administración cuando hay daño de uno o más órganos.^{3,11} Aunque los beneficios de otras medidas inmunomoduladoras, como la plasmaféresis y la administración de inmunoglobulina intravenosa, no se han evaluado en ensayos clínicos controlados,^{11,12} el uso de ambas ha mostrado beneficio principalmente en la recurrencia del síndrome DRESS.^{6,11-13}

Las causas comunes de mortalidad del síndrome DRESS son principalmente las relacionadas con hepatotoxicidad y miocarditis.¹⁴

CONCLUSIONES

Se corroboró por criterios el síndrome DRESS en una paciente con polifarmacia previa, confirmada con biopsia de piel más insuficiencia hepática que respondió al tratamiento establecido. Hubo notable alivio de las lesiones de piel y mejoría de las enzimas hepáticas posterior a pulsos de metilprednisolona en este caso con lesiones en 80% de la superficie corporal, aunque después hubo recaída de la insuficiencia hepática que amenazaba la salud y la vida de la paciente, que respondió al aumento de los esteroides orales. Por último, concluimos que la piedra angular del tratamiento fueron los glucocorticoides sistémicos más la terapia coadyuvante en forma tópica y sistémica y administrar sólo los medicamentos indispensables. En la actualidad la paciente está asintomática y sin secuelas. Es importante el diagnóstico temprano y el manejo interdisciplinario para obtener un buen resultado en beneficio de los pacientes.

Cuadro 1. Sistema de puntuación para clasificar los casos de síndrome DRESS: definitivo, probable, posible o no es caso

Puntuación	-1	0	1	2
Fiebre $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$	No/D	Sí		
Crecimiento de ganglios linfáticos		No/D	Sí	
Eosinofilia		No/D		
Eosinófilos			$0.7-1,499 \times 10^3/\text{mm}^3$	$\geq 1.5 \times 10^3/\text{mm}^3$
Eosinófilos, si leucocitos $< 4.0 \times 10^3/\text{mm}^3$			10-19.9%	$\geq 20\%$
Linfocitos atípicos		No/D	Sí	
Daño a la piel				
Extensión del exantema en piel		No/D	$> 50\%$	
Exantema en piel sugerente de síndrome DRESS	No	D	Sí	
Biopsia sugerente de síndrome DRESS	No	Sí/D		
Órgano afectado*				
Hígado		No/D	Sí	
Riñón		No/D	Sí	
Músculo/corazón		No/D	Sí	
Páncreas		No/D	Sí	
Otro órgano		No/D	Sí	
Alivio ≥ 15 días	No/D	Sí		
Evaluación de otras causas potenciales				
Anticuerpos antinucleares				
Hemocultivo				
Serología para HAV/HBV/HCV				
<i>Chlamydia/Mycoplasma</i>				
Si ninguno positivo y ≥ 3 de los mencionados negativos			Sí	

DRESS: *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*; D: desconocido/no clasificable; HAV: virus de hepatitis A; HBV: virus de hepatitis B; HCV: virus de hepatitis C.

* Después de la exclusión de otra causa: 1, un órgano; 2, dos o más órganos.

Puntuación final: < 2 , no es caso; 2-3, posible caso; 4-5, probable caso; > 5 , caso definitivo.

Tomado de la referencia 7.

REFERENCIAS

- Ben m'rad M, et al. Drug-induced hypersensitivity syndrome: clinical and biologic disease patterns in 24 patients. *Medicine* 2009;88:131.
- Fleming P, et al. The DRESS syndrome: The great clinical mimicker. *Pharmacotherapy* 2011;31(3):332.
- Simonart T. Management of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS Syndrome): An Update. *Dermatology* 2003;206:353-356.
- Fiszenson-Albala F, et al. A 6-month prospective survey of cutaneous drug reactions in a hospital setting. *Br J Dermatol* 2003;149:1018-1022.
- Cacoub P, et al. The DRESS syndrome: A literature review. *Am J Med* 2011;124:588-597.
- Lee JH, et al. Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) syndrome induced by celecoxib and anti-tuberculosis drugs. *J Korean Med Sci* 2008;23:521-525.
- Kardaun SH, 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.
- Sullivan JR, et al. The drug hypersensitivity syndrome: What is the pathogenesis? *Arch Dermatol* 2001;137:357-364.
- Knowles M, et al. Serious dermatologic reactions in children. *Curr Opin Pediatr* 1997;9:388-395.

10. Roujeau JC. Treatment of severe drug eruptions. *J Dermatol* 1999;26:718-722.
11. Knowles SR, et al. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. Incidence, prevention and management. *Drug Saf* 1999;21(6):489-501.
12. Nithya JG, et al. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: a review. *Expert Opin Drug Saf* 2005;4(3):571-581.
13. Kano Y, et al. Virus reactivation and intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy of drug-induced hypersensitivity syndrome. *Toxicology* 2005;209:165-7.
14. Shaughnessy KK, et al. Mynociline-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome with persistent myocarditis. *J Am Acad Dermatol* 2010;62(2):315-8.

