



Síndrome de DRESS

Reporte de un caso clínico

Jimena Muciño-Bermejo,^a Manuel Díaz de León-Ponce,^b
 Carlos Gabriel Briones-Vega,^c Antonio Guerrero-Hernández,^c
 Oswaldo Israel Sandoval-Ayala,^c Ana Gabriela Sáenz-Coronado,^c
 Jesús Carlos Briones-Garduño^d

Dress syndrome. A Clinical Case Report

Background: DRESS syndrome (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) or reaction to drugs with eosinophilia and systemic symptoms is a serious drug reaction associated with the use of aromatic anticonvulsants and allopurinol. At least 44 drugs have been associated with DRESS. The aim was to present the case of a patient with DRESS syndrome associated with phenytoin.

Clinical case: a 20 years old woman, with a history of seizures since childhood, presented generalised tonic-clonic seizures for the last three months. Therefore, she began treatment with 100 mg of phenytoin, administered orally, every 8 hours. Three weeks later, she developed fever up to 42 degrees, papules in the hands extending to trunk and extremities, generalized rubicund, pruritus, pain while urinating, adding hyperoxia, dysphagia and dry cough. Consequently, she went to the emergency room.

Discussion: the diagnosis is clinical and it is set according to the criteria of the scale of RegiSCAR. As the initial manifestations are unspecific, the diagnosis and treatment could be delayed. The importance of recognizing this syndrome is an early treatment to get better prognostics. The mortality is up to 10 %.

Key words

anticonvulsants
 drug hypersensitivity
 chemically induced
 adverse effects

Aunque ya desde 1940 existen reportes en la literatura de síndromes de hipersensibilidad cutánea asociados a antiepilépticos, la primera descripción de la entidad, ahora conocida como DRESS, fue hecha en 1959 por Sidney Saltzstein, el cual utilizó el término “linfoma inducido por medicamentos” para describir dos reacciones adversas cutáneas y hallazgos histológicos compatibles con linfoma. Este concepto abarcaba dos patrones de presentación.

Por un lado, como síndrome de hipersensibilidad de inicio agudo, el cual comienza dentro de los dos primeros meses después del estímulo del fármaco responsable, con la aparición de fiebre, afección cutánea grave con pápulas infiltradas, edema facial o dermatitis exfoliativa, linfadenopatías, alteraciones hematológicas (hipereosinofilia, linfocitos atípicos) e involucro de órganos internos (hepatitis, carditis, nefritis intersticial, neumonitis intersticial). En la biopsia de piel en pacientes con este tipo de afección se encuentran infiltrados linfocitarios semejantes a los encontrados en los linfomas cutáneos, con mejoría clínica en el involucro de órganos internos tras la administración de esteroides sistémicos.

El otro patrón de presentación es el pseudolinfoma inducido por medicamentos, el cual tiene un curso clínico más insidioso que inicia, varias semanas después de haber empezado la administración del fármaco responsable, con la aparición de nódulos y placas infiltradas, sin síntomas constitucionales. En la biopsia de piel de estos pacientes se observa un patrón similar al del linfoma (pseudolinfoma) y se logra remisión clínica completa tras suspender el fármaco responsable.

En 1996, Bouquet acuñó el acrónimo DRESS para disminuir la ambigüedad de términos para la descripción de las reacciones de hipersensibilidad medicamentosa.

Epidemiología

La incidencia estimada de este síndrome clínico es de 1 a 1000 por cada 10 000 exposiciones farmacológicas, y su incidencia es de 0.4 casos por 1 000 000 habitantes en la población general.

De entre los fármacos anticonvulsivos, los aromáticos (como la carbamazepina, la lamotrigina y la fenitoína) se asocian con mayor frecuencia al desarrollo de DRESS, en comparación con los no aromáticos.

En una revisión de la literatura, en la que se verificaron 131 publicaciones independientes que incluían 172 casos de síndrome de DRESS, se encontraron 44 fármacos relacionados con el desarrollo de esta entidad. Entre los fármacos más comúnmente relacionados con el DRESS se encuentran la carbamazepina (27 % de los casos), el alopurinol (11 %), la lamotrigina (6 %), el fenobarbital (6 %) y la fenitoína (4 %). En cuanto

Introducción: el síndrome de DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) o la reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos es una reacción medicamentosa grave, asociada al uso de anticonvulsivos aromáticos y alopurinol. Se han descrito por lo menos 44 fármacos asociados a DRESS. El propósito es presentar el caso clínico de una paciente con síndrome de DRESS asociado a fenitoína.

Caso clínico: paciente femenina de 20 años, con antecedente de crisis convulsivas desde la infancia, durante tres meses previos presentó crisis convulsivas tónico-clónicas generalizadas, por lo que inició tratamiento con fenitoína: 100 mg vía oral cada 8 horas. Tres semanas después presentó fiebre de hasta 42 grados, pápulas en manos con extensión a tronco y

extremidades, rubicundez generalizada, prurito, dolor al orinar, además de hiporexia, disfagia y tos seca, por lo que acudió al servicio de urgencias.

Discusión: el diagnóstico es clínico y se establece según los criterios de la escala de RegiSCAR. Debido a que las manifestaciones iniciales son poco específicas, el diagnóstico y el tratamiento definitivo pueden retrasarse. La importancia del reconocimiento y tratamiento temprano de esta entidad radica en la incidencia de mortalidad de hasta 10 %.

Palabras clave

anticonvulsivantes
hipersensibilidad a las drogas
inducido químicamente
efectos adversos

Resumen

a las características demográficas de la población con síndrome de DRESS, la edad promedio reportada es de 40.7 ± 20.9 años de edad, 53 son hombres y 47 mujeres, y el inicio es en promedio de 3.9 ± 2.6 semanas después de haber administrado el fármaco responsable.

Definición

El síndrome de DRESS es un síndrome potencialmente letal que incluye una reacción cutánea grave, fiebre, anomalías hematológicas (eosinofilia o linfocitos atípicos) e involucro de órganos internos. Existen además manifestaciones graves de inicio tardío que se presentan entre la segunda y la sexta semana después de administrar el fármaco responsable, y todos sus componentes pueden persistir o agravar el síndrome, aun tras haber discontinuado el fármaco causante.¹⁻⁵

La fisiopatología del síndrome de DRESS incluye defectos en la detoxificación de fármacos (por ejemplo, acetiladores lentos) que dan lugar al acúmulo de metabolitos reactivos capaces de activar reacciones inmunológicas, y reactivar virus de la familia *Herpesviridae*, incluyendo el Epstein-Barr, y el herpesvirus humano tipo 6.^{6,7}

El diagnóstico del síndrome de DRESS es difícil debido a la gran variabilidad de patrones tanto de afección cutánea como de involucro en órganos internos, así como por la diversidad de términos usados para la definición de esta entidad clínica (hipersensibilidad inducida por medicamentos, hipersensibilidad multiorgánica tardía inducida por medicamentos y síndrome de hipersensibilidad inducida por medicamentos). En un esfuerzo por definir de manera más precisa el síndrome DRESS, se ha creado un sistema de puntuación llamado RegiSCAR (acrónimo del inglés Severe Cutaneous Adverse Reaction: reacciones adversas cutáneas de carácter grave), que constituye un registro europeo de reacciones cutáneas

adversas de carácter grave, incluido el síndrome de Stevens-Johnson, la necrólisis epidérmica tóxica, la pustulosis exantemática aguda generalizada y el síndrome de DRESS, con el fin de delinear cada una de estas entidades. En este sentido, el sistema RegiSCAR ha clasificado los casos de probable DRESS en “no”, “posible”, “probable” y “definitivo”, de acuerdo con el número de criterios diagnósticos cumplidos (cuadro I).^{8,9}

La gran mayoría (97 %) de esos 172 pacientes presentan *rash* cutáneo, entre estos, *rash* maculopapular un 60 %, *rash* eritematoso generalizado un 54 % y edema facial, más marcado en las regiones periorbitarias y con riesgo de queilitis, un 39 %.

El *rash* maculopapular generalmente es pruriginoso y evoluciona a la eritrodermia con descamación. Puede asociarse con pústulas estériles tanto foliculares como no foliculares o bulas, y en algunos casos hay involucro de mucosas.

El *rash* puede ser morbiliforme y tornarse purpúreo en las extremidades. La cara, el tronco y las extremidades superiores son los primeros lugares afectados y posteriormente las extremidades inferiores; el 100 % de los pacientes tiene involucro en más del 50 % del área de la superficie corporal total.^{10,11}

Cuadro I Criterios diagnósticos del síndrome de DRESS (el diagnóstico requiere la presencia de por lo menos 3 de los siguientes criterios)

1. Sospecha de relación causal entre la administración del medicamento y la aparición de la reacción adversa, que incluye:
2. *Rash* cutáneo agudo
3. Involucro de al menos un órgano interno
4. Linfadenopatías por lo menos en dos sitios diferentes
5. Cualquiera de las siguientes anomalías hematológicas
 - Linfocitosis
 - Eosinofilia
 - Trombocitopenia
6. Fiebre mayor de 38 grados



Figura 1 Microfotografía con microscopía convencional en la que se observa frotis de sangre periférica teñida con colorante de Wright y un linfocito atípico (aumento 10 × 100)

El involucro de órganos internos ocurre en 88 % de los pacientes. De estos:

- El 94 % presenta afección hepática, manifestada como elevación de las transaminasas en 59 % y hepatomegalia en 12 % de los pacientes. También pueden presentar colestasis o hepatitis fulminante.
- El 8 % presenta afección renal, ya sea nefropatía tubulointersticial con elevación de creatinina, hematuria microscópica, proteinuria e insuficiencia renal aguda.
- El 5 % presenta afección pulmonar, el 2 % afección del sistema nervioso central (SNC) y el 2 % afección cardíaca, que puede ser pericarditis o miocarditis.

La afección pulmonar consiste en neumonitis eosinofílica, caracterizada por disnea, tos seca y broncoespasmo; en la radiografía de tórax se pueden observar infiltrados simétricos bilaterales y en el lavado broncoalveolar, linfocitos y eosinofilia.

Otros tipos de afección a un órgano interno incluyen artritis, miositis, pancreatitis, meningoencefalitis, alteraciones tiroideas (hipotiroidismo transitorio, tiroiditis) y síndrome de secreción inapropiada de la hormona antidiurética.

En cuanto a anomalías hematológicas, 66 % de los pacientes presenta hipereosinofilia, con cuentas absolutas de eosinófilos promedio de 3.5 a 4.1 $10^9/L$, y 27 % presenta linfocitos atípicos. Otras anomalías hematológicas descritas incluyen linfopenia (51.9 %), linfocitosis atípica (18.5 %) y trombocitopenia (3.7 %).

En cuanto a los síntomas constitucionales, 64 % de estos pacientes presenta fiebre mayor de 38.5 grados centígrados y 56 % presenta linfadenopatías. La fiebre y las linfadenopatías pueden acompañarse de malestar general y dolor faríngeo.

El diagnóstico diferencial incluye otras reacciones cutáneas inducidas por fármacos, incluido el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la necrólisis epidérmica tóxica (NET), la pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG) y el pseudolinfoma inducido por medicamentos.¹²

- En el síndrome de SJJ y la NET, el inicio es más temprano (1-3 frente a 2-6 semanas) y el exantema se resuelve más rápidamente (1-3 frente a 2-6 semanas), además de que no existe edema facial, las bulas son más características y hay mayor involucro de mucosas; en histopatología se observa necrólisis epidérmica y no hay eosinofilia.
- En el PEAG, el comienzo es generalmente en las primeras 48 horas, tras el inicio del fármaco responsable; el exantema dura menos de una semana y en la biopsia de piel se observan pústulas subcorneales.
- En el pseudolinfoma inducido por medicamentos, el cuadro clínico se presenta varios meses después de la exposición al fármaco. No se presenta fiebre, edema facial, bulas ni involucro de mucosas y no existe afección hepática ni eosinofilia.

Dado que el cuadro clínico es compatible con numerosos diagnósticos diferenciales, incluyendo infecciones, enfermedades del tejido conectivo y otras reacciones adversas cutáneas asociadas a fármacos, generalmente existe un retardo tanto en la búsqueda de atención médica como en el diagnóstico.



Figura 2 Paciente en fase de recuperación, Unidad de Cuidados Intensivos Gineco-obstétricos del Hospital General de México



Figura 3 Evolución clínica de la afección cutánea a nivel de:

(A) Mucosa oral: la paciente presentaba edema en la cara, con queilitis y glositis (A-1, A-2). No había úlceras orales al momento del ingreso. Después de usar esteroides sistémicos, el *rash*, el edema facial, la queilitis y la glositis mejoraron progresivamente (A-3).
 (B) Palmas de las manos: en toda la anatomía, en especial en palmas y plantas, la paciente presentó *rash* morbiliforme (B-1) y posteriormente formación de escamas (B-2). Conforme se resolvía el cuadro sistémico, presentó descamación y dejó piel sana al descamar (B-3).
 (C) Extremidades superiores: en extremidades superiores e inferiores la paciente presentó *rash* pruriginoso, morbiliforme, confluyente, que posteriormente dejó pigmentación residual. Al momento del egreso de la unidad de terapia intensiva, la paciente presentaba máculas hiperpigmentadas confluentes (C-3)

El primer paso en el tratamiento del síndrome de DRESS es discontinuar el medicamento relacionado con su aparición. Todo paciente en el que exista la sospecha clínica de síndrome de DRESS debe ser evaluado según los criterios de la escala RegiSCAR, y la existencia y la gravedad del involucro de órganos internos deberán evaluarse, además de la exploración física, por medio de estudios de laboratorio y gabinete.

Para evaluar la afección hematológica, se requiere de biometría hemática completa, frotis de sangre periférica, lactato deshidrogenasa (LDH), ferritina, perfil de lípidos y tiempos de coagulación.

Asimismo, para evaluar el involucro hepático se requieren pruebas de función hepática.

A fin de valorar el involucro renal, se necesitan las mediciones de creatinina sérica, la filtración glomerular calculada, la depuración de creatinina y proteinuria en orina de 24 horas, así como el sedimento urinario.

Para evaluar el perfil de isquemia cardíaco, se requiere de enzimas cardíacas, electrocardiograma, radiografía de tórax y, según el curso clínico del paciente, otros estudios de extensión, como ecocardiografía y resonancia magnética.

Por último, para valorar el perfil virológico, se deben incluir los exámenes de herpesvirus humano (HHV) 6 y 7, del virus de Epstein-Barr (EBV) y del citomegalovirus (CMV).

Generalmente, en casos sin afección importante a órganos internos, se puede dar tratamiento con esteroides tópicos y antihistamínicos. Aunque no existen criterios establecidos de severidad, se ha propuesto que aquellos pacientes con elevación de transaminasas que tengan 5 tantos arriba del límite superior de normalidad, afección pulmonar, renal o cardíaca, tienen un cuadro clínico severo y deben ser manejados con esteroides sistémicos, ya sea dexametasona (entre 15 y 20 mg al día) o prednisolona (entre 0.5 y 0.7 mg/kg/día), durante 8 semanas. Posteriormente, la dosis se irá disminuyendo de manera progresiva. En aquellos pacientes que no respondan al tratamiento con esteroides sistémicos, pueden utilizarse, junto con los esteroides, inmunoglobulinas polivalentes intravenosas. En caso de que se detecte una viremia por herpesvirus a títulos altos, medida por reacción en cadena de la polimerasa, se puede agregar tratamiento antiviral con ganciclovir o foscarnet.¹²

De manera general, los pacientes con DRESS tienen una evolución benigna tras discontinuar el fármaco responsable y comenzar a usar esteroides sistémicos. La fiebre cede después de 2 días, y el *rash* cede en un promedio de 10 días, mientras que la normalización de las pruebas de función hepática toma en promedio 33 días. Tras discontinuar el tratamiento sistémico con esteroides, 18.5 % de los pacientes puede presentar recaídas que responden al reiniciar la terapia con esteroides y el 77.8 % se recupera sin complicaciones. Entre las complicaciones tardías se puede encontrar efluvio telógeno, insuficiencia renal, pancreática o respiratoria, de las que el paciente puede recuperarse en los 6 meses posteriores. La mortalidad reportada en pacientes con DRESS va de 3.7 a 10 %.¹³

Caso clínico

Se trata de una mujer de 20 años de edad, con el antecedente de crisis convulsivas desde los tres años, la cual tuvo tratamiento con carbamacepina (que posteriormente fue suspendido) durante tres años. Tres meses antes de ser internada, presentó crisis convulsivas tónico-clónicas generalizadas en dos ocasiones, por lo que se inició tratamiento con 100 mg de fenitoína, vía oral, cada 8 horas. Tres semanas después de haber iniciado el tratamiento, la paciente presentó fiebre de hasta 42 grados, pápulas en manos con extensión a tronco y extremidades, rubicundez generalizada, prurito, dolor al orinar y deglutir. Acudió con facultativo, quien diagnosticó escarlatina y dio tratamiento con paracetamol y ampicilina, sin obtener mejoría clínica. Más tarde, la paciente presentó, además, hiporexia, disfagia y tos seca, por lo que acudió al servicio de urgencias. A su ingreso presentaba:

- Afección sistémica, con fiebre, astenia, adinamia, hiporexia y disfagia.
- Afección cutánea y de mucosas, caracterizada por *rash* maculopapular generalizado, úlceras corneales, queilitis, glositis, y edema facial (figura 3).
- Involucro de órganos internos, incluyendo hígado (elevación de transaminasas con patrón ultrasonográfico normal), riñón (lesión renal aguda intrínseca, con creatinina al ingreso de 1.7), pulmón (el cual se manifestó con disnea, tos no productiva y patrón radiológico compatible con neumonitis intersticial).
- Alteraciones hematológicas, caracterizadas por eosinofilia (3.7 %) y datos de hemólisis.

La evolución clínica fue mejorando y la paciente logró egresar de la hospitalización.

Conclusiones

El síndrome de DRESS es una reacción adversa y grave a medicamentos, caracterizada por *rash*, involucro de órganos internos y alteraciones hematológicas. Debido a que su mortalidad es de hasta 10 %, debe tenerse un alto índice de sospecha clínica en poblaciones que estén en riesgo, como los pacientes que se encuentren bajo tratamiento con anticonvulsivos aromáticos o alopurinol, o ante el uso de acetiladores lentos.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

^aFundación Médica Sur

^bAcademia Mexicana de Cirugía y Academia Nacional de Medicina

^cInstituto de Genética y Fertilidad

^dUnidad de Cuidados Intensivos Ginecología y Obstetricia, Hospital General de México, OD

Distrito Federal, México

Comunicación con: Carlos Gabriel Briones-Vega

Teléfono: (55) 2789 2000, extensión: 1663

Correo electrónico: drcarlosbriones@yahoo.com.mx

Referencias

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(7):588-97.
2. Begon E, Roujeau JC. Drug hypersensitivity syndrome: DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms). *Ann Dermatol Venereol.* 2004;131(3):293-97.
3. Saltzsein SL, Ackerman LV. Lymphadenopathy induced by anticonvulsant drugs and mimicking clinically pathologically malignant lymphomas. *Cancer.* 1959;12(1):164-82.
4. Bocquet H, Bagot M, Roujeau JC. Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms: DRESS). *Semin Cutan Med Surg.* 1996; 15(4):250-57.

5. Pereira de Silva N, Piquioni P, Kochen S, Saidon P. Risk factors associated with DRESS syndrome produced by aromatic and non-aromatic antiepileptic drugs. *Eur J Clin Pharmacol.* 2011;67(5):463-70.
6. Descamps V, Valance A, Edlinger C, Fillet AM, Grosin M, Lebrun-Vignes B, *et al.* Association of human herpesvirus 6 infection with drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. *Arch Dermatol.* 2001;137(3):301-04.
7. Ichiche M, Kiesch N, De Bels D. DRESS syndrome associated with HHV-6 reactivation. *Eur J Intern Med.* 2003;14(8):498-500.
8. Kardaun SH, Sidoroff A, Valeyrie-Allanore L, Halevy S, Davidovici BB, Mockenhaupt M, *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(3): 609-11.
9. Davidovici B, Dodiuk-Gad R, Rozenman D, Halevy S; Israeli RegiSCAR Network. Profile of acute generalized exanthematous pustulosis in Israel during 2002-2005: results of the RegiSCAR Study. *Isr Med Assoc J.* 2008;10:410-12.
10. Lobo I, Ferreira M, Velho G, Sanches M, Selores M. Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS syndrome). *Acta Med Port.* 2008;21(4): 367-72.
11. Wongkitisophon P, Chanprapaph K, Rattanakaemakorn P, Vachiramon V. Six-year retrospective review of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. *Acta Derm Venereol.* 2012;92(2):200-05.
12. Descamps V, Ranger-Rogez S, Musette P, Barbaud A. Le DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms). *Revue du rhumatisme monographies.* 2011;78(3):197-200.
13. Bourgeois GP, Cafardi JA, Groysman V, Pamboukian SV, Kirklin JK, Andea AA, *et al.* Fulminant myocarditis as a late sequela of DRESS: two cases. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65(4):889-90. Texto libre en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3511821/>