

Caso clínico

Síndrome de Dress

Gonzalez-Altamirano D.A., De la Cruz-Villalpando B.E., Muñoz-Hernández O.S., Córtes-Rodríguez C.O.

Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General Regional 110, Servicio Medicina Interna, Guadalajara, Jalisco.

Resumen

El síndrome de DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) es una reacción idiosincrática grave secundaria a la administración de un fármaco, presentando un largo período de latencia (2-8 semanas) y una variedad de manifestaciones clínicas (fiebre, erupción cutánea, linfadenopatía, eosinofilia). Los anticonvulsivos aromáticos (fenitoína, fenobarbital, carbamacepina) y sulfonamidas son la causa más común. A nivel mundial, tiene una incidencia estimada de 1 en 1.000-10.000 exposiciones a fármacos con una incidencia de 0.4 casos por 1 000 000 habitantes.

La patogenia no se conoce con exactitud y se plantea que se debe a un exceso de metabolitos tóxicos originados por alteraciones genéticas o medioambientales en la vía de detoxificación farmacológica.

Todo paciente en el que exista la sospecha debe ser evaluado con la escala RegiSCAR (Registry of Severe Cutaneous Adverse Reaction), además de la exploración física, estudios de laboratorio y gabinete.

El primer paso en el tratamiento es discontinuar el medicamento relacionado en caso de presentar un cuadro grave se deben administrar esteroides sistémicos. La mortalidad reportada varía entre 3.7 a 10 %

En este ocasión se presenta el caso de una mujer quien posterior a consumo de un fármaco anticonvulsivo inicia con una reacción sistémica ameritando atención en hospital cumpliendo criterios confirmatorios de la enfermedad, por gravedad del cuadro se inician esteroides sistémicos con mejoría significativa a las 48 horas por lo que se decidió su egreso con vigilancia.

Palabras clave: Síndrome Dress, reporte caso, reacciones a medicamentos

Summary

DRESS syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) is a serious idiosyncratic reaction secondary to the administration of a drug, presenting a long latency period (2-8 weeks) and a variety of clinical manifestations (fever, skin rash, lymphadenopathy, eosinophilia).

Aromatic anticonvulsants (phenytoin, phenobarbital, carbamazepine) and sulfonamides are the most common cause. Worldwide, it has an estimated incidence of 1 in 1,000-10,000 drug exposures with an incidence of 0.4 cases per 1,000,000 population.

The pathogenesis is not exactly known and it is suggested that it is due to an excess of toxic metabolites caused by genetic or environmental alterations in the pharmacological detoxification pathway.

Every patient in whom there is suspicion should be evaluated with the RegiSCAR scale (Registry of Severe Cutaneous Adverse Reaction), in addition to the physical examination, laboratory and cabinet studies.

The first step in the treatment is to discontinue the related medication. In case of severe symptoms, systemic steroids should be administered. Reported mortality ranges from 3.7 to 10%.

On this occasion, we present the case of a woman who, after taking an anticonvulsant drug, begins with a systemic reaction, requiring hospital care, fulfilling confirmatory criteria for the disease, due to the severity of the condition, systemic steroids are started with significant improvement after 48 hours what was decided his discharge with surveillance.

Key words: Dress syndrome, case report, drug reactions

Introducción

El síndrome de DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) es una reacción idiosincrática grave secundaria a la administración de un fármaco, la cual se caracteriza por un período de latencia prolongado (2-8 semanas). Le sigue una variedad de manifestaciones clínicas, generalmente fiebre, erupción cutánea, linfadenopatía, eosinofilia y una amplia gama de presentaciones sistémicas que van de leves a graves.¹

Esta reacción es rara, grave y multiorgánica, y se encuentra asociada frecuentemente con agentes antiepilépticos (fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, lamotrigina), alopurinol, dapsona y sulfonamidas. Se clasifica como una reacción adversa no relacionada con la dosis del fármaco desencadenante (reacción adversa a fármaco tipo B).²

Está incluido entre la triada de reacciones medicamentosas que ponen en peligro la vida del paciente: el exantema pustuloso generalizado agudo, el síndrome de Stevens Johnson/necrosis epidérmica tóxica y síndrome de DRESS.³

A lo largo del tiempo, se han utilizado numerosos términos para describir este tipo de reacciones adversas a medicamentos, erupción cutánea, síntomas sistémicos y afectación visceral, incluyendo el síndrome de DRESS, síndrome de hipersensibilidad inducida por fármacos; o síndrome de hipersensibilidad a medicamentos.⁴ Para fines prácticos, nos referiremos a este conjunto de entidades clínicas con el nombre de síndrome de DRESS, a pesar de que la eosinofilia no es un hallazgo constante y los signos cutáneos y sistémicos son variables.⁵

Epidemiología

A nivel mundial, se cuenta con una incidencia estimada es 1 en 1.000 a 1 en 10.000 exposiciones a fármacos y su incidencia es de 0.4 casos por 1 000 000 habitantes en la población general,⁶ siendo una entidad rara y difícil de diagnosticar, por lo que posiblemente se encuentre realmente infradiagnosticada. Los anticonvulsivos aromáticos (fenitoína, fenobarbital, carbamazepina) y sulfonamidas son la causa más común del síndrome DRESS.^{1,4,7}

Fisiopatología

La patogenia no se conoce con exactitud y se plantea que se debe a un exceso de metabolitos tóxicos originados por alteraciones genéticas o medioambientales en la vía

de detoxificación farmacológica. El sistema enzimático del citocromo p450 (CYP 450) es el encargado de metabolizar los agentes anticonvulsivantes en metabolitos tóxicos y la enzima epóxido hidrolasa es la encargada de la detoxificación de ellos. Individuos genéticamente susceptibles pueden tener una menor actividad de esta enzima.^{6,8,9}

Esta susceptibilidad genética podría estar mediada por el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), como se informa en un estudio de pacientes chinos, donde todos los casos de hipersensibilidad a la carbamazepina compartían el marcador genético HLA-B*1502. Por lo tanto la disminución de la actividad de la epóxido hidrolasa lleva a la acumulación de intermediarios reactivos que actúan como neoantígenos e inician una reacción autoinmune sobre los órganos que producen las enzimas del CYP 450, como la piel, hígado, estómago, intestinos y pulmones.^{6,8,9}

El síndrome DRESS es el resultado de una respuesta de hipersensibilidad retardada, mediada por linfocitos, que en una primera fase sucedería la activación de los linfocitos CD4+ y CD8+ por las células presentadoras de antígenos que previamente estuvieron en contacto con el antígeno (fármaco y sus metabolitos).^{6,9,10}

Se produce liberación de citoquinas como IL4 e IL5 con la consiguiente inflamación de la piel.⁷ 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 (VEB), el Citomegalovirus (CMV), y el herpesvirus humano tipo 6 y 7 (VHH 6 y 7).⁸

Histopatología

En la biopsia de piel se encuentra una combinación variable de espongiosis, acantosis, vacuolización de la interfase, un infiltrado linfocítico en la superficie de la dermis (perivascular), presencia de eosinófilos y edema de la dermis.⁶⁻⁷

Ocasionalmente el infiltrado linfocítico contiene células atípicas o es suficientemente denso para hacer sospechar de un linfoma cutáneo.⁶⁻⁷

EL patron histopatológico más frecuente en una inflamación y vacuolización de la interfase afectando la unidad pilonidal, seguido de un eccema similar al eritema multiforme, y una pustulosis similar a AGEF.⁶⁻⁷

Abordaje diagnóstico

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), 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.^{8,9}

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”

La gran mayoría (97 %) de los 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 %.^{6,8,9}

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.¹⁰

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.^{2,6,10}

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.

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 4.1 10⁹ /L, y 27 % presenta linfocitos atípicos. Otras anomalías hematológicas descritas incluyen linfopenia (51.9 %), linfocitosis atípica (18.5 %) y trombocitopenia (3.7 %).^{3,9,10}

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.^{6,8,9}

Diagnóstico diferencial

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.^{4,5}

- En el síndrome de SSJ 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.

Tratamiento

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.^{6,8,9}

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.^{6,8,9}

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.^{3,6,9}

Para evaluar el perfil de isquemia cardiaco, se requiere de enzimas cardiacas, electrocardiograma, radiografía de tórax y, según el curso clínico del paciente, otros estudios de extensión, como ecocardiografía y resonancia magnética.^{2,7}

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).^{2,7}

Generalmente, en casos sin afección importante a órganos internos, se puede dar tratamiento con esteroides tópicos y antihistamínicos.^{2,7}

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 cardiaca, 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.^{3,6,9}

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.^{3,6,9}

Pronóstico

De manera general, los pacientes con DRESS tienen una evolución benigna tras discontinuar el fármaco responsable y comenzar a usar esteroides sistémicos.^{3,9} 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.^{3,9}

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.^{3,9}

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.^{3,9}

La mortalidad reportada en pacientes con DRESS va de 3.7 a 10 %.^{3,9}

Caso Clínico

Se trata de una paciente femenina de 39 años de edad, originaria y residente de Guadalajara, casada, ama de casa, con antecedente de trastorno depresivo mayor en tratamiento con Imipramina media tableta de x mg por la mañana, media por la tarde y una completa por la noche, Olanzapina media tableta de 5 mg cada 24 horas por la noche, Bupropión una tableta de 150 mg cada 24 horas por la noche, Clonazepam 10 gotas vía oral cada 24 horas por la noche, Carbamazepina media tableta de 200 mg cada 12 horas desde hace 3 meses. Con antecedente de trombocitopenia en estudio, sin tratamiento.

La paciente ingresa al servicio de medicina interna por un cuadro de 3 días de evolución, el cual inicia con fiebre de 38.8 °C y malestar general, así como la aparición súbita de una dermatitis generalizada, morbiliforme, así como prurito e hiperemia conjuntival (Figura 1-3). Se tomó biometría hemática, química sanguínea, electrolitos séricos y pruebas de función hepática en el servicio de urgencias de la unidad, los cuales reportaban únicamente trombocitopenia de 54 mil plaquetas e incremento de las pruebas de función hepática como se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1.
Exámenes laboratorio

Parámetro	Valor referencia	Valor medido
Hemoglobina g/dL	12-16 g/dL	12 g/dL
Hematocrito %	38-47 %	35.2%
Plaquetas miles/Al	150-450 mil	54 mil
Leucocitos miles/Al	5-10 mil	5400
Neutrófilos 10*3/uL	20-40%	3660 (14%)
Eosinófilos 10*3/uL	3-10%	250 (3.64%)
Linfocitos 10*3/uL	40-50%	870 (68%)
Creatinina mg/dL	0.7-1.5 mg/dL	0.5 mg/dL
ALT U/L	<50 U/L	678 U/L
AST U/L	35-45 U/L	689 U/L
Bilirrubina total mg/dL	0.20-1.3 mg/dL	0.32 mg/dL
Sodio mmol/L	135-145 mmol/L	137 mmol/L
Potasio mmol/L	3.5-5 mmol/L	4.2 mmol/L
Magnesio mg/dL	1.6-2.3 mg/dL	2 mg/dL

1.

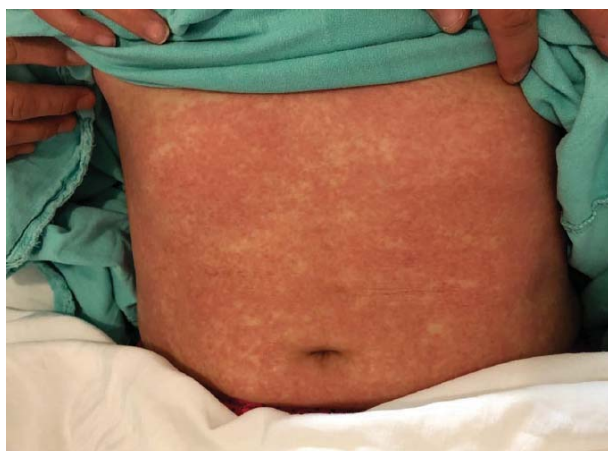


2.



A su ingreso la paciente presentaba un rash maculopapular que desvanecía a la digitopresión que afectaba alrededor del 70% de la superficie corporal afectando palmas de las manos y plantas de los pies.

3.



4.



A su ingreso la paciente presentaba un rash maculopapular que desvanecía a la digitopresion que afectaba alrededor del 70% de la superficie corporal afectando palmas de las manos y plantas de los pies.

Durante su estancia en el servicio de medicina interna se aborda como una reacción adversa a medicamentos por lo que se realiza un frotis de sangre periférica donde se muestran linfocitos atípicos (<5%) (figura 4). Se realiza una biopsia de piel con hallazgo de hiperqueratosis, espongirosis y exocitosis, hallazgo de dermis con infiltrado inflamatorio perivascular de predominio mononuclear.

La paciente fue tratada con esteroides a dosis altas logrando una mejoría clínica importante por lo que se decidió su egreso con seguimiento por el servicio de hematología por la trombocitopenia.

Conclusión

El síndrome de Dress está incluido entre la triada de reacciones medicamentosas que ponen en peligro la vida del paciente: el exantema pustuloso generalizado agudo, el síndrome de Stevens Johnson/necrosis epidérmica tóxica y síndrome de DRESS; su incidencia es de 0.4 casos por 1 000 000 habitantes en la población general, siendo una entidad rara realmente infradiagnosticada.

Se encuentra asociada frecuentemente con agentes antiepilépticos (fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, lamotrigina), alopurinol, dapsona y sulfonamidas. En el

caso de nuestro paciente se encontró la relación con la ingesta de carbamazepima, nuestra paciente contaba con la afectación cutánea, no contó con la cifra de eosinófilos pero se encontraron linfocitos atípicos en el frotis de sangre periférica, la afectación hepática fue vigilada y ameritó tratamiento con esteroides sistémicos a dosis altas logrando la mejoría clínica en menos de 5 días no hubo afectación pancreática ni de la función renal, a su egreso se continuó con una dosis decreciente de esteroides de manera ambulatoria. Se decidió suspender el medicamento involucrado.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales

Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos

Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado

Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Contacto: Dr. Diego Andrés González Altamirano

correo: andresglez9312@gmail.com, celular: 3339593877.

Referencias bibliográficas

- 1* Choudhary, S., McLeod, M., Torchia, D., & Romanelli, P. (2013). Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome. *The Journal of clinical and aesthetic dermatology*, 6(6), 31.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3718748/>
2. Muciño-Bermejo, J., de León-Ponce, M. D., Briones-Vega, C. G., Guerrero-Hernández, A., Sandoval-Ayala, O. I., Sáenz-Coronado, A. G., & Briones-Garduño, J. C. (2013). Síndrome de DRESS. Reporte de un caso clínico. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 51(3), 330-335.
<https://www.redalyc.org/pdf/4577/457745489018.pdf>
3. Walsh SA, Creamer D. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a clinical update and review of current thinking. *Clin Exp Dermatol* 2011; 36 (1): 6-11.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21143513>
4. Bocquet, H., Bagot, M., & Roujeau, J. C. (1996, December). Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms: DRESS). In *Seminars in cutaneous medicine and surgery* (Vol. 15, No. 4, pp. 250-257).
<https://europepmc.org/article/med/9069593>
5. Um, S. J., Lee, S. K., Kim, Y. H., Kim, K. H., Son, C. H., Roh, M. S., & Lee, M. K. (2010). 3 Clinical Features of Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome in 38 Patients. *Journal of investigational allergology & clinical immunology*, 20(7), 556.
<http://www.jiaci.org/issues/vol20issue7/3.pdf>
6. Chiou CC, Yang LC, Hung SI, Chang YC, Kuo TT, Ho HC, et al. Clinicopathological features and prognosis of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms: a study of 30 cases in Taiwan. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22 (9): 1044-9.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18627428>
7. Magliano, J., Álvarez, M., & Salmentón, M. (2009). Síndrome DRESS por carbamazepina. *Archivos de Pediatría del Uruguay*, 80(4), 291-295.
http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?pid=S1688-12492009000400006&script=sci_arttext&tlng=en
8. Quintero-Martínez, D. C., Flores-Arizmendi, R. A., & Torres-Rodríguez, L. (2015). Síndrome de DRESS asociado con carbamazepina. *Boletín médico del Hospital Infantil de México*, 72(2), 118-123.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S166511461500057X>
9. 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.
10. Begon E, Roujeau JC. Drug hypersensitivity syndrome: DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms). *Ann Dermatol Venereol*. 2004;131(3):293-97.