

Caso Clínico de Interés

Síndrome de DRESS. A propósito de tres casos clínicos y revisión de la literatura

The DRESS Syndrome. On three clinical cases and literature review

Dr. Diego Graña

Asistente Clínica Médica 2. Hospital
Pasteur. Facultad de Medicina.
UdelaR. Montevideo.

Dra. Cecilia Botta

Residente de Medicina Interna. Clínica
Médica 2. Hospital Pasteur. Facultad
de Medicina. UdelaR. Montevideo.

Dr. Martín Núñez

Asistente Clínica Médica 2. Hospital
Pasteur. Facultad de Medicina.
UdelaR. Montevideo.

Dra. Mercedes Perendones

Profesora Adjunta de Clínica Médica
2. Hospital Pasteur. Facultad de
Medicina. UdelaR. Montevideo.

Dr. Carlos Dufrechou

Profesor de Clínica Médica 2. Hospital
Pasteur. Facultad de Medicina.
UdelaR. Montevideo.

RESUMEN: Arch Med Interna 37(2): 68-73

El síndrome de DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) constituye una farmacodermia grave, potencialmente fatal, caracterizada por fiebre, exantema cutáneo, adenopatías, alteraciones hematológicas y afección visceral, siendo el hígado el más comúnmente afectado. Es producido por más de 50 fármacos, siendo los anticonvulsivantes los más frecuentes. Presentamos tres casos clínicos de pacientes que recibieron Allopurinol y que desarrollaron como complicación un síndrome de DRESS. Los tres pacientes se presentaron con fiebre, erupción cutánea y alteraciones hematológicas (leucocitosis con eosinofilia). En dos de ellos el órgano interno afectado fue el hígado presentándose en forma de hepatitis. En el restante se constató una agravación de su enfermedad renal previa. En los tres casos el tratamiento se basó en la suspensión del fármaco, corticoides y reposición hidroelectrolítica, siendo necesario en uno de ellos el ingreso a unidad de quemados (CENQUE) así como el uso de inmunoglobulinas i/v. Todos presentaron una excelente evolución.

Palabras clave: Farmacodermia, Síndrome de DRESS.

ABSTRACT: Arch Med Interna 37(2): 68-73

The DRESS syndrome (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) is a potentially life-threatening adverse drug reaction with fever, cutaneous eruption, lymphadenopathy, hematologic alterations and internal organ involvement. Liver is the most affected organ. It is produced by over 50 types of drugs; anticonvulsant are the most common offending agents. We present three cases with patients that took Allopurinol and then present a Dress Syndrome as a complication. The three patients presented with fever, cutaneous eruption and hematologic alterations (leukocytosis with eosinophilia). In two of them the liver was the internal organ affected and produce an hepatitis. In the other one, the kidney was affected by renal failure. The treatment was based on suspending drug responsible, systemic corticosteroid and electrolytic reposition. One patient required admission in a burning unit care and treatment with intravenous immunoglobulin (IVIG) was necessary. All of patients present an excellent evolution.

Keywords: Pharmacodermia, Dress Syndrome.

INTRODUCCIÓN

El síndrome DRESS, llamado así por sus iniciales en inglés (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) fue descrito por primera vez en 1936 como una reacción adversa a la fenitoína. Bocquet es quien en 1996 define esta entidad con el nombre que hoy conocemos. Se trata de una farmacodermia grave, potencialmente fatal, de etiología desconocida, caracterizada por fiebre, exantema, adenopatías, alteraciones hematológicas y afectación visceral^(1,2). El

órgano más frecuentemente afectado es el hígado, seguido por riñones y pulmones. Es generalmente producido por anticonvulsivantes, sulfonamidas y algunos antivirales, entre otros. La fisiopatología no se conoce, se presume multifactorial interviniendo diferentes mecanismos: predisposición genética, defectos en la eliminación de los fármacos implicados, alteraciones inmunológicas e infecciones, tales como la reactivación del herpes virus tipo 6 (HHV6). La mortalidad es del 10% y ocurre en pacientes con severo compromiso multiorgánico^(1,2).

OBJETIVO

Presentar tres casos clínicos de reacción adversa a fármacos catalogadas como Síndrome de DRESS asistidos en un período de 1 año.

Revisar y actualizar las formas más típicas de presentación de esta enfermedad así como sus estrategias terapéuticas.

CASO 1

Paciente de 61 años, sexo femenino, raza negra.

Antecedentes personales: hipertensa (HTA), dislipémica, obesa, hipotiroidea, cardiodesfibrilador implantable en 2013.

Enfermedad actual: hace 1 mes, inicia Allopurinol 300 mg/día por hiperuricemia asintomática.

Hace 10 días, cuadro de impregnación viral y malestar general. En la evolución, exantema extenso, muy pruriginoso y generalizado (compromete tronco, extremidades y cara).

Hace dos días: edema de cara, cuello y párpados con fiebre de hasta 40°C axilar.

Niega sintomatología respiratoria, urinaria o digestiva.

Examen físico: lúcida, eupneica, febril de 39°C axilar. Obesa.

Exantema morbiliforme generalizado, con zonas descamantes en extremidades distales de miembros superiores e inferiores. Edema de cara, párpados y manos (Figuras 1 y 2)



Fig. 1.
Paciente
con reacción
adversa
Allopurinol:
edema facial.
(Autorización
de la paciente
para difundir
sus imágenes).



Fig. 2.
Erupción
morbiliforme
en
extremidades.

Petequias en paladar blando. Adenopatías blandas, móviles y dolorosas en región carotídea y axilar bilateral. Sin viseromegalias ni tumoraciones. Examen cardiovascular, respiratorio y neurológico normales.

Planteo de farmacodermia y dentro de ellas, probable Síndrome de DRESS secundario al Allopurinol.

Paraclínica: leucocitosis de 34.000/mm³ (eosinófilos 18%

- 6.200/mm³), plaquetas 384.000/mm³, Hb 15,3 g/dl. Hepatograma: gama GT 985 U/l FA 1225U/L TGO 180U/L TGP 220U/L. TP 78%. Azoemia 0,40 g/l, Creatininemia 0,90 mg/dl.

Hemocultivos y urocultivo: sin desarrollo. Ecocardiograma transtorácico (EcoTT): normal. Ecografías abdominal y renal: normales.

Serología para hepatitis A, B y C, Citomegalovirus (CMV), Epstein Barr Virus (EBV), HIV y sífilis negativos.

PCR (Polymerase chain reaction) para Herpes Virus 6 (HHV6) positivo.

Se suspendió el fármaco probablemente responsable (Allopurinol) y se administraron antialérgicos (clorfenilamina), corticoides tópicos (betametasona) y sistémicos (Prednisona: 40 mg/día v/o), antipiréticos y corrección hidroelectrolítica. No requirió ingreso a centro de quemados.

Evolución: muy buena, con retroceso progresivo de las lesiones de piel, así como de las alteraciones hematológicas (leucocitosis con eosinofilia) y hepatocíticas (hepatitis tóxica) en un período de dos meses. Se realizó descenso progresivo de los corticoides hasta retirarse completamente a los 4 meses de haber iniciado el cuadro.

CASO 2

Paciente de 78 años sexo femenino, raza blanca.

Antecedentes Personales: HTA en tratamiento con inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (IECA). Diabetes Mellitus tipo 2 insulino dependiente (DM II IR). Cardiopatía hipertensiva en fase dilatada FEVI 46%. Insuficiencia Cardíaca Clase funcional II (IC CF II). Fibrilación Auricular crónica (FAC) anticoagulada con warfarina.

Enfermedad actual: Hace 1 mes inicio de Allopurinol por hiperuricemia asintomática.

Hace 13 días, exantema máculopápuloeritematoso, pruriginoso, inicialmente a predominio de ambos miembros inferiores (MMII) acompañado de fiebre de hasta 39°C, interpretado inicialmente como Erisipela de MMII, administrándose Penicilina G Benzatínica 2 millones de unidades i/m. Posteriormente aumentan y se generalizan las lesiones. Persiste febril.

Examen físico: lúcida, eupneica, febril de 38°C axilar. Peso 62 kg. Talla 1,65 metros.

Exantema máculopapuloso morbiliforme en tronco y extremidades. Edema de cara. Compromiso mucoso (mucosa yugal). Queilitis exfoliativa (Figuras 3, 4 y 5).

Adenopatías carotídeas y supraclaviculares bilaterales indoloras de 2 cm de diámetro firme elásticas. Resto s/p.

Planteo farmacodermia y dentro de ellas, Síndrome de DRESS, en una paciente con indicación reciente de Allopurinol.

Paraclínica: leucocitos de 18.540/mm³ (eosinófilos 5,4% - 1.000/mm³). Hb11.7 g/dl Plaquetas 334.000/mm³.

Azoemia 0,59 g/L y Creatininemia 1,35 mg/dl. Hepatograma: GGT 158U/L. TP 76%.

Radiografía de torax: normal. hemocultivo y urocultivo: estériles. No se realizó búsqueda de serología viral.

Se inicia tratamiento en base a Prednisona 0,5 mg/kg/día y suspensión del fármaco.

Evolución: persistencia de lesiones cutáneas, registros febriles en reiteradas oportunidades. Descontroles metabólicos hiperglicémicos mantenidos que requirieron para su manejo aporte de suero fisiológico y correcciones con insulina cristalina en forma reglada. Paraclínica en la evolución: leucocitosis 22.600/mm³ (eosinófilos 6,5%-1.470/mm³), agravación del hepatograma: GGT 561U/L, TGP 107U/L TGO 48U/L



Fig. 3. Reacción adversa Allopurinol: edema facial, queilitis angular y erupción morbiliforme en tronco. (Autorización de la paciente para difundir las imágenes.)

Figuras 4 y 5. Erupción morbiliforme compromete cara posterior de tronco, así como abdomen y miembros inferiores.

FA 647U/L. Crasis normal. Se aumentó Prednisona (1 mg/kg/día por v/o) luego de lo que se evidencia regresión de las lesiones cutáneas, mejoría de los exámenes de laboratorio con adecuados controles metabólicos. Se mantuvo tratamiento corticoideo por tres meses y luego se inició descenso progresivo de él hasta suspenderse a los 6 meses. Dada su buena evolución, no requirió ingreso a centro de quemados.

CASO 3

Paciente de 83 años, sexo femenino, raza blanca.

Antecedentes personales: de HTA en tto con IECA y Carvedilol. Enfermedad renal crónica (ERC) grado III en tratamiento médico (IECA). Estenosis Aórtica moderada con FEVI 47%, asintomática.

Enfermedad actual: Hace 2 meses inicio de Allopurinol por hiperuricemia asintomática.

Hace 1 mes lesiones en piel máculo-pápulo-eritematosas, confluentes en abdomen que en los días siguientes se extendieron progresivamente a dorso, extremidades y cara muy pruriginosas Sin compromiso mucoso. Fiebre de hasta 38,5° C.

Examen físico: obesa, peso 83 kg, talla 1,65 m, lúcida, eupneica. Temperatura 38°C.

Exantema máculopapuloso morbiliforme, con áreas de piel seca descamante que compromete tronco, extremidades y rostro. Lesiones de rascado. Sin compromiso de mucosas. (Figuras 6, 7 y 8).

Adenopatías firme elásticas de 2 cm aproximadamente en regiones carotídeas y supraclavicular bilaterales. RR 100 cpm. RBG. Sopo sistólico 3/6 en foco aórtico con irradiación

a vasos de cuello. Sin elementos de falla cardíaca. Resto del examen físico sin elementos de valor patológico.

Paraclínica: leucocitosis 13.230/mm³ (eosinófilos 32% - 4.250/mm³). Hb 9 g/dl (normocítica - normocrómica). Plaquetas 124.000/mm³, azoemia 0,80 g/l, creatininemia 1,65 mg/dl, hepatograma y crasis normales. Hemocultivos y Urocultivo:esteriles. Radiografía de tórax: normal. No se realizó búsqueda de serologías virales.

Planteo de una reacción adversa a fármacos y, dentro de ellas, el Síndrome de DRESS.

Se suspende el fármaco imputable (Allopurinol) y se inician corticoides vía oral (Prednisona) a dosis de 1 mg/kg/día. Mala evolución con extensión de lesiones cutáneas y registros febriles pese al tratamiento instituido.

Nueva paraclínica (a los 5 días del ingreso): leucocitosis 18.500/mm³ (eosinófilos 30% - 5.400/mm³), plaquetas 80.000/mm³, azoemia 1,73 g/l, creatininemia 2,80 mg/dl.

Dada la evolución del cuadro clínico con extensión del proceso cutáneo y elementos de compromiso sistémico se decide ingresar la paciente al Centro Nacional de Quemados (CENAUQUE).

Se realiza Inmunoglobulinas Humana polivalente a dosis de 2 g/kg/día i/v por 5 días. Mejoría del compromiso cutáneo, así como de las manifestaciones sistémicas en forma progresiva en el transcurrir de 2 meses. La enfermedad renal retomó cifras similares a las previas del evento actual.

DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

El síndrome de DRESS constituye una reacción adversa grave a fármacos, potencialmente fatal cuya incidencia ha



Fig. 6. Dermatitis exfoliativa en la pierna.

Fig. 7. Intenso eritema de miembro superior.

Fig. 8. Erupción morbiliforme que compromete abdomen. (Autorización de la paciente para difundir las imágenes.)

ido incrementándose en los últimos años debido al número creciente de fármacos capaces de generarlo. La etiología del cuadro es aún desconocida, pero se ha postulado una reacción de hipersensibilidad de algunos fármacos y sus metabolitos activos, los cuales no logran ser depurados adecuadamente debido a defectos enzimáticos. La inmunodepresión también puede favorecer el desarrollo de este cuadro, permitiendo la reactivación del Herpes Virus 6 (HHV-6), el cual a su vez estimula la reactivación de otros virus, como Epstein-Barr y Herpes Virus 7^(1,2).

Si bien históricamente este cuadro se describió vinculado a los anticonvulsivantes clásicos (sobre todo fenitoína), hoy en día existen más de 50 fármacos capaces de desarrollarlo. Se plantea la necesidad temporal entre el comienzo de las manifestaciones clínicas y el consumo del fármaco (2-6 semanas); pero se han descrito casos donde la noción temporal es mucho más tardía (3 meses)^(1,2). En los tres casos relatados el fármaco responsable fue el Allopurinol (indicado por hiperuricemia asintomática), desarrollando el cuadro clínico en un plazo de 4 semanas.

El cuadro clínico se caracteriza por la presencia de un exantema cutáneo extenso de características morbiliformes, muy pruriginoso, que compromete tanto tronco como extremidades, así como cara y mucosas. Se acompaña de síntomas sistémicos como la fiebre elevada y adenopatías de características inflamatorias, asociadas a compromiso hematológico (leucocitosis, eosinofilia y linfocitos atípicos en lámina periférica). Puede comprometer cualquier órgano interno siendo los mayormente afectados el hígado (hepatitis), riñones (insuficiencia renal aguda, nefritis), páncreas (pancreatitis), tiroides (tiroiditis), corazón (carditis) y pulmones (neumonitis).

En los pacientes relatados, las manifestaciones clínicas fueron variadas. Los tres presentaron compromiso cutáneo con características de exantema morbiliforme extenso y muy pruriginoso pero solo el caso 2 asoció compromiso mucoso. Asimismo, el caso 1 fue el único con edema de cara, manos y párpados asociado a las manifestaciones cutáneas.

En los tres se constató fiebre elevada y adenopatías de características inflamatorias. Las alteraciones hematológicas fueron constantes en los tres casos, presentando leucocitosis elevada con eosinofilia marcada. Los casos 1 y 2 pre-

sentaron compromiso hepático a forma de hepatitis, mientras que el caso 3 presentó agravación de su enfermedad renal crónica (Tabla I).

Tabla I. Paraclínica al ingreso.

Paraclínica	Caso 1	Caso 2	Caso 3
GB/mm ³	34.000	10.700	13.230
Eo/mm ³	6.500	1.470	4.250
Hb g/dL	15,3	11,6	9,7
PQT/mm ³	383.000	247.000	80.000
GGT U/L	985	561	125
TGO/TGP U/L	180/220	48/107	35/41
FA UI/L	1.225	647	204
AZO g/L /CREA mg/dL	0,40/0,90	0,88/1,31	1,73/2,80
TP %	78	77	81

En cuanto al diagnóstico de esta entidad no hay unanimidad en los criterios para establecerlo, si bien se manejan tres opciones válidas.

Bocquet et al.^(1,2) han propuesto que el diagnóstico requiere de 3 criterios (1 clínico, 1 hematológico y 1 alteración sistémica).

Para el J-SCAR el diagnóstico requiere la presencia de un síndrome de hipersensibilidad inducida por drogas, definiéndose como típico cuando se presenta con los 7 criterios mencionados en la Tabla II, y como atípico cuando se presenta con los 5 primeros.

De acuerdo a RegiSCAR^(1,2) son necesarios 3 de los criterios mencionados en la Tabla II para el diagnóstico.

En forma genérica se requiere la presencia de una reacción en piel vinculada a una droga, asociada a alteraciones hematológicas y la presencia de compromiso sistémico.

En los tres pacientes, cualquiera de los scores propuestos establecieron el diagnóstico de certeza (Tabla II).

Los diagnósticos diferenciales más importantes a descartar son todas aquellas reacciones adversas a fármacos

Tabla II. Criterios diagnosticos de la reacciones por farmacos con eosinofilia y sintomas sistemicos

Bocquet et al	RegiSCAR	J-SCAR
Erupción cutánea por fármacos	Erupción cutánea Aguda	Erupción máculopapular 3 semanas luego del inicio del fármaco responsable
Anormalidades hematológicas: Eosinófilos $\geq 1,5 \times 10^9/L$. Linfocitos atípicos.	Reacción en la que se sospecha relación con el fármaco	Síntomas persistentes luego de suspensión del fármaco
Compromiso sistémico Adenopatías: nódulos linfáticos ≥ 2 cm diám. Hepatitis con transaminasas ≥ 2 veces su valor normal. Nefritis Intersticial. Neumonitis Intersticial. Carditis.	Hospitalización. Fiebre $> 38^\circ C$ Adenopatías que comprometen ≥ 2 topografías. Compromiso ≥ 1 sistemas. Anormalidades hematológicas: Linfocitos por encima o por debajo de límites normales. Hipereosinofilia. Plaquetas bajas	Fiebre $> 38^\circ C$ Anormalidades hepáticas ALT > 100 U/L o compromiso de otro parénquima. Anomalías en leucocitosis ≥ 1 . Leucocitosis $\geq 11 \times 10^9/L$ Linfocitos atípicos $> 5\%$ Eosinófilos $> 1,5 \times 10^9/L$. Linfadenopatías. Reactivación HHV-6

Tabla III. Rasgos característicos de las reacciones cutáneas por fármacos.

	DRESS	SSJ/NET	Exantema pustuloso agudo generalizado	Eritrodermia
Inicio de erupción	2-6 Semanas	1-3 Semanas	48 horas	1-3 Semanas
Duración de erupción (Semanas)	Varias	1-3	< 1	Varias
Fiebre	+++	+++	+++	+++
Presentación Cutáneo-mucosa	Edema facial, erupción morbiliforme, pústulas, dermatitis exfoliativa, lesiones ampulares y posibles en diana	Lesiones ampulares, en diana atípicas y erosiones cutáneo-mucosas	Edema facial, pústulas, lesiones ampulares y posible en diana, posible compromiso mucoso	Placas eritomasas, edema afectando a más de 90% del total de la superficie cutánea, con o sin exfoliación difusa
Patrón histológico en piel	Infiltrado linfocitario perivascular	Necrosis de la epidermis	Lesiones subcorneales	No específico, salvo parecido a Síndrome de Sézary u otros linfomas
Adenomegalias	+++	-	+	+
Histología de Nódulo Linfático	Hiperplasia linfoidea	-	-	No, salvo parecido a Síndrome de Sézary u otra neoplasia maligna
Hepatitis	+++	++	++	-
Compromiso de otros parénquimas	Nefritis Intersticial, neumonitis, miocarditis, tiroiditis	Nefritis Tubular, posible necrosis de mucosa traqueo bronquial	Posible	Posible
Neutrófilos	↑	↓	↑↑↑	↑
Eosinófilos	↑↑↑	-	↑	↑
Linfocitos Atípicos	+	-	-	+
Mortalidad (%)	10	5-35	5	5-15

Extraído de Husain, Reddy and Schwartz. J Am Acad Dermatologist May 2013.

cuyo manejo es diferente, como son el Síndrome de Stevens-Johnson y la Necrólisis epidérmica tóxica entre otros, así como cuadros infecciosos (fundamentalmente bacterianos), enfermedades neoplásicas y conectivopatías (Tabla III).

La paraclínica en estos pacientes será determinada por su contexto clínico, siendo necesaria la valoración hematológica, inicialmente adecuando el resto de los exámenes en función de los parénquimas afectados. En el caso 1 se destaca la presencia de PCR positivo para HHV-6, un hecho frecuente en los pacientes con compromiso hepático.

El tratamiento de esta entidad implica un rápido reconocimiento del consumo de alguno de los fármacos mencionados y el desarrollo del cuadro clínico. Se trata de una afección que puede requerir el ingreso del paciente a unidades de cuidados críticos así como también a centro de quemados. Las medidas iniciales implican la suspensión del fármaco sospechoso, así como el soporte hidroelectrolítico necesario. La mayoría de los pacientes mejoran con solo estas medidas; sin embargo la utilización de corticoides vía oral o en forma intravenosa (bolos de metilprednisolona) son uno de los pilares en el tratamiento de esta afección. Para aquellos casos donde no se produce una respuesta favorable se proponen tratamientos de segunda línea, como son las inmunoglobulinas i/v o plasmaferesis. En los pacientes con confirmación de una reactivación del HHV-6 se plantea realizar antivirales del tipo del ganciclovir^(1,3-6).

En los casos 1 y 2 el tratamiento se basó en corticoides vía oral con una buena respuesta, mientras que el caso 3 re-

quirió ingreso a una unidad de quemados y la administración de inmunoglobulinas i/v. En todos los casos la evolución fue favorable con retroceso de la sintomatología. Destacamos en el caso 1 que, a pesar de tener un PCR positivo para HHV-6, no se realizó tratamiento antiviral.

CONCLUSIONES

El reconocimiento precoz de esta entidad constituye el primer gran reto en su manejo, puesto que la supresión del fármaco implicado determina en la mayoría de los casos el retroceso de la sintomatología. Se trata de una entidad potencialmente fatal que ha incrementado su incidencia, dado que hoy se conocen múltiples fármacos capaces de desarrollarla.

En los tres casos analizados se desarrolla el cuadro clínico secundario a la ingesta de Allopurinol, fármaco indicado por hiperuricemia asintomática. En dos de ellos el órgano interno mayormente afectado fue el hígado, presentándose en forma de hepatitis. En el restante el compromiso fue renal, con insuficiencia renal aguda. En dos de ellos el tratamiento en base a corticoides fue suficiente para el control del cuadro, mientras que en el restante se requirió de inmunoglobulinas para su manejo. Creemos que es importante la difusión de este tipo de eventos para facilitar el reconocimiento por parte de los clínicos de cuadros catalogados habitualmente como reacciones alérgicas de causa no aclarada. Es igualmente necesario pensar cuándo está justificado el uso de Allopuri-

nol para tratar hiperuricemias asintomáticas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: Part I. Clinical perspectives. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68(5):693.e1-14.
2. Criado P, Avancini J, Santi C. Drug Reaction with eosinophilia and systemic symptoms(DRESS): A complex interaction of drugs, viruses and the immune system. *Isr Med Assoc J.* 2012;14:577-582.
3. Pinto B, Dhir V, Krishnan S. Leflunomide induced DRESS syndrome with renal involment and vasculitis. *Clin Rheumatol.* 2013;32:689-93.
4. Sola D, Rossi L, Sainaghi P. Dress sindrome with cerebral vasculitis. *Intern Med.* 2013;52:1403-5.
5. Alexander T, Iglesia E, Park Y. Severe dress sindrome maneged with therapeutic plasma Exchange. *Pediatrics* 2013;131:e945-9.
6. Gill S, Sagar A, Shankar S. Nevirapine induced rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). *Indian J Pharmacol* 2013;45(4):401-2.