

## Carta científica

### Síndrome DRESS en paciente con enfermedad por SARS-CoV-2



#### *DRESS Syndrome in a Patient With SARS-CoV-2 Disease*

Estimado Editor:

En diciembre de 2019 se detectaron en Wuhan (China) los primeros casos de una neumonía de origen desconocido<sup>1</sup>. El germen causante se identificó posteriormente como un betacoronavirus llamado síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2), y el cuadro clínico se denominó COVID-19. Debido a su alta capacidad de difusión e infección humana, la Organización Mundial de la Salud lo ha declarado una pandemia zoonótica<sup>2</sup>.

Al tratarse de una nueva infección, no existe por el momento evidencia que permita recomendar un tratamiento específico, ya que los resultados obtenidos en distintos estudios son poco concluyentes. No obstante, existen numerosos ensayos clínicos en marcha. Los fármacos que se han utilizado hasta el momento son antirretrovirales, como el lopinavir/ritonavir<sup>3</sup> o el remdesivir, que pueden ser útiles en la fase inicial de la enfermedad; inmunomoduladores, como la hidroxicloroquina<sup>4</sup> y el tocilizumab; o antiinflamatorios, como la azitromicina<sup>4</sup>, los cuales tendrían indicación en la segunda fase de la enfermedad, donde predomina la inflamación causada por el virus sobre la infección<sup>5</sup>. Sin embargo, no son deseñables los efectos secundarios de todos ellos, sobre todo a nivel gastrointestinal. Un efecto secundario menos frecuente es el síndrome DRESS (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*). Presentamos el caso clínico de una paciente que ingresa por SARS-CoV-2 y desarrolla esta complicación.

Mujer de 71 años diagnosticada de neumonía bilateral por SARS-CoV-2 con insuficiencia respiratoria tipo 1. Entre sus antecedentes destacaban hipertensión arterial, dislipemia e hiperaldosteronismo primario. El tratamiento inicial fue lopinavir/ritonavir, hidroxicloroquina e interferón beta-1B, junto a azitromicina (5 días) y ceftriaxona (10 días). A los 12 días de tratamiento presentó fiebre (38,5 °C) y comenzó con un rash exantematoso maculopapular, pruriginoso, en la región dorsal, que se extendió progresivamente y que llegó a afectar a más del 50% de la superficie corporal, incluida la cara (fig. 1), con edema facial y sin adenopatías periféricas. El rash se acompañó de alteraciones analíticas (leucocitosis, eosinofilia [ $1,2 \times 10^9 \text{ l}^{-1}$ ], sin linfocitos atípicos, elevación del dímero-D [24.876 ng/ml] y deterioro de las funciones renal [creatinina 1,39 mg/dl, urea 90 mg/dl] y hepática [GOT 75 UI/l; GPT 117 UI/l]). Las serologías para *Mycoplasma*, *Chlamydia* y virus de las hepatitis A, B y C, Epstein-Barr, citomegalovirus y herpes fueron negativas, al igual que los hemocultivos. Los anticuerpos antinucleares también fueron negativos. Se retiró la medicación activa (lopinavir/ritonavir, hidroxicloroquina e interferón) y se

pautó tratamiento con corticoides sistémicos (1 mg/kg en pauta descendente) y antihistamínicos. Las lesiones cutáneas mejoraron progresivamente, terminando con una descamación fina progresiva. El cuadro se interpretó como un síndrome DRESS, ya descrito por Bocquet et al.<sup>6</sup> en 1996. Se trata de una reacción de hipersensibilidad tipo IV severa e idiosincrásica<sup>7</sup> que se caracteriza por erupciones cutáneas, eosinofilia y alteraciones orgánicas. Influyen en su patogenia factores genéticos (el HLA-B\*5801 es un marcador de DRESS en la población china)<sup>8</sup>, inmunológicos (fármacos con metabolitos reactivos pueden modificar las proteínas celulares y desencadenar una respuesta inmune frente la piel o los hepatocitos) y alteraciones en las vías de detoxificación de los fármacos<sup>9</sup>. También las infecciones virales (reactivación del virus herpes 6, virus Epstein-Barr o citomegalovirus) pueden desencadenar alteraciones inmunitarias y dar lugar a este síndrome<sup>10</sup>.

El síndrome DRESS se diagnostica mediante el sistema de puntuación del Registro Europeo de Reacciones Adversas Cutáneas Severas (RegiSCAR)<sup>11</sup>. La paciente cumple los criterios de síndrome DRESS definitivo (> 5 puntos) al obtener una puntuación de 6 puntos (fiebre 38,5 °C, eosinofilia  $> 0,7 \times 10^9 \text{ l}^{-1}$ , exantema cutáneo sugerente de síndrome DRESS > 50% de superficie corporal total, alteraciones hepática y renal y negatividad de los hemocultivos, anticuerpos antinucleares y serologías anteriormente mencionadas). Lo más probable es que este cuadro haya sido secundario a la toma de fármacos, más concretamente a la hidroxicloroquina. Se descartaron la ceftriaxona, porque previamente había tomado otra cefalosporina (y si fuera por ella la reacción dérmica tendría que haber aparecido más precozmente), y el lopinavir/ritonavir y el interferón beta-1-b, porque hasta el momento nunca se han asociado a un síndrome DRESS. La hidroxicloroquina es uno de los fármacos relacionados con este síndrome<sup>10,12</sup>. Habitualmente el período de latencia entre la exposición al fármaco y el desarrollo de la enfermedad oscila entre 2 y 6 semanas y las lesiones cutáneas consisten en erupciones maculares eritematosas morbiliformes localizadas en cara, tronco y extremidades que evolucionan a erupciones eritematosas papulares, confluentes, simétricas y pruriginosas, siendo característico el edema facial. Además de retirar el fármaco, la instauración de tratamiento efectivo precozmente con corticoides sistémicos y antihistamínicos mejora el pronóstico. La larga vida media (32-50 días) de la hidroxicloroquina y la de sus metabolitos (desetilhidroxicloroquina y desetilcloroquina) podría ser la causa del síndrome DRESS que induciría una reacción similar a la del alopurinol, aumentando la expresión de granulinas mediante la estimulación de células T y *natural killer*. El pronóstico será peor en pacientes con insuficiencia renal, ya que el 60% del fármaco se elimina por el riñón. Aunque la COVID-19 se relaciona con alteraciones cutáneas en el 20% de los casos (rash eritematoso, urticaria generalizada y vesículas tipo varicela)<sup>13</sup>, la localización de las lesiones que produce (afectan únicamente al tronco), su extensión (muy limitada) y la práctica ausencia



Figura 1.

de prurito sugieren que no es la causa del síndrome DRESS que presentaba la paciente. Se descartaron otros fármacos como causa de la enfermedad, ya que no constan en la historia de la enferma (anticonvulsivantes, alopurinol, minociclina, leflunomida o sulfasalazina)<sup>14</sup>.

El síndrome DRESS puede llegar a tener una mortalidad del 10%, principalmente por el compromiso hepático. Este suele presentarse como una colestasis anictérica que puede evolucionar a una hepatitis franca, a veces progresiva, pese a la suspensión del fármaco causante<sup>15</sup>.

En resumen, la COVID-19 es una enfermedad emergente en la que, hasta el momento, no existe suficiente evidencia para recomendar un tratamiento específico. Además, alguno de los fármacos utilizados, como la hidroxycloroquina, pueden tener efectos secundarios potencialmente graves, entre ellos el síndrome DRESS, que podrían complicar el pronóstico de la enfermedad. Examinar con cautela la piel de estos pacientes, entre otras medidas, puede contribuir a evitarlos.

## Bibliografía

1. Wang LS, Wang YR, Ye D, Liu QQ. Review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19) based on current evidence. *Int J Antimicrob Agents*. 2020. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105948>.
2. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 – 11 March 2020. Disponible en: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19-11-march-2020>.
3. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A trial of Lopinavir-Ritonavir in adults hospitalized with severe COVID-19. *N Engl J Med*. 2020. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2001282>.
4. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: Results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>.
5. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant*. 2020. <http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2020.03.012>.
6. 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;15:250–7.
7. Lee J, Lee S, Hahm J, Ha J, Kim C, Kim S. Clinical features of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome: A study of 25 patients in Korea. *Int J Dermatol*. 2017;56:944–51.
8. Hung SI, Chung WH, Liou LB, Chu CC, Lin M, Huang HP, et al. HLA-B\*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102:4134–9.
9. Kretzmann B, Fang MA. Hydroxychloroquine-induced DRESS syndrome. *Proc UCLA Healthcare*. 2011;15:1–2.
10. Cho YT, Yang CW, Chu CY. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): An interplay among drugs, viruses, and immune system. *Int J Mol Sci*. 2017;18:1243. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms18061243>.
11. Cacoub P, Musette P, Descamps V, Meyer O, Speirs C, Finzi L, et al. The DRESS syndrome: A literature review. *Amer J Med*. 2011;124:588–97.
12. Volpe A, Marchetta A, Caramaschi P, Biasi D, Bambara LM, Arcaro G. Hydroxychloroquine-induced DRESS syndrome. *Clin Rheumatol*. 2008;27:537–9.
13. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: A first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020. <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.16387>.
14. Adwan MH. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) syndrome and the rheumatologist. *Curr Rheumatol Resp*. 2017;19:3. <http://dx.doi.org/10.1007/s11926-017-0626-z>.
15. Quintero-Martínez DC, Flores-Arizmendi RA, Torres-Rodríguez L. Síndrome de DRESS asociado con carbamazepina. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2015;72:118–23.

Vanessa Riveiro<sup>a,\*</sup>, Nuria Rodríguez-Núñez<sup>a</sup>, Paula Méndez-Brea<sup>b</sup> y Luis Valdés<sup>a,c</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Neumología, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, La Coruña, España

<sup>b</sup> Servicio de Alergología, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, La Coruña, España

<sup>c</sup> Grupo Interdisciplinar de Investigación en Neumología, Instituto de Investigaciones Sanitarias de Santiago (IDIS), Santiago de Compostela, La Coruña, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [vanessa.riveiro.blanco@sergas.es](mailto:vanessa.riveiro.blanco@sergas.es) (V. Riveiro).