



CASO CLÍNICO

Síndrome de DRESS. Presentación de 2 casos y revisión de la literatura

E. Del Olmo-Gil^{a,*}, M. P. Galindo-López^a, A. Maya-Gutiérrez^a, N. Maya-Granados^a, J. A. Barragán-Martínez^a, G. Alexanderson-Rosas^a, J. Camacho-Aguilera^a y A. González-Chávez^b

^a Servicio de Medicina Interna, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", México D.F., México

^b Jefatura del Servicio de Medicina Interna, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", México D.F., México

Recibido: 20 mayo 2013; Aceptado: 01 octubre 2014

PALABRAS CLAVE

Exantema; Eosinofilia;
Tratamiento;
Metilprednisolona;
México.

Resumen El síndrome de DRESS es una reacción adversa severa a un fármaco. Se caracteriza por la presencia de erupción en piel, fiebre, eosinofilia, además de trastornos en órganos internos.

Se reportan 2 casos, uno con uso de fenitoína, sumado a antecedente de epilepsia; otro con uso de 2 días previos de ceftriaxona. Ambos desarrollaron dermatitis descamativa y eosinofilia, con afección renal y hepática. Se inició manejo con metilprednisolona intravenosa a dosis altas, observándose disminución de las enzimas hepáticas, así como mejoría de la función renal a la semana de tratamiento.

Aunque son diversos los fármacos propuestos en el tratamiento del síndrome de DRESS, la terapia hídrica, el aislamiento en terapia intensiva y el manejo con metilprednisolona intravenosa cada 24 horas por 3 días continuando con dosis-reducción por 30 días, ha demostrado mejoría inmediata sin efectos adversos a largo plazo.

Conclusiones: El síndrome de DRESS debe ser considerado en los pacientes que presentan fiebre, dermatitis descamativa, eosinofilia y trastornos en órganos internos cuando está asociado a ingesta previa de medicamentos. El uso de metilprednisolona intravenosa ha demostrado efectividad.

KEYWORDS

Exanthema;
Eosinophilia;
Treatment;

DRESS syndrome. Two case report and literature review

Abstract DRESS syndrome is a severe adverse reaction to a specific drug. It is characterized by severe skin eruption, fever, eosinophilia, and internal organ involvement.

* Autor para correspondencia: Calle 15 N° 113, Departamento 501-B, Colonia San Pedro de los Pinos, Delegación Benito Juárez, C.P. 03800, México D.F., México. Teléfono: (55) 5810 2025, (04455) 4361 4671. Correo electrónico: delolmo1984@yahoo.com.mx (E. del Olmo-Gil).

Methylprednisolone;
Mexico.

We report 2 cases: one patient with epilepsy on a phenitoin treatment; the other patient with application of ceftriaxone two days before. Both developed skin eruption, eosinophilia, with renal and hepatic involvements. It was managed with high doses of intravenous methylprednisolone, with reduction in liver enzymes and improvement in renal function after one week of treatment.

Although the drugs used in the management of DRESS syndrome are diverse, the use of intravenous methylprednisolone every 24 hours for 3 days has shown immediate response without long term adverse effects.

DRESS syndrome must be considered in every patient presenting fever with severe skin eruption, eosinophilia, and internal organ involvement when previous drug intake is associated. The use of intravenous methylprednisolone has been effective.

0185-1063 © 2014 Sociedad Médica del Hospital General de México. Publicado por Elsevier México. Todos los derechos reservados.

Introducción

El síndrome de DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, por sus siglas en inglés), es una reacción adversa severa inducida por fármacos. La incidencia se encuentra de uno en 1,000 a 10,000 pacientes expuestos a fármacos¹. Se describió en un principio por Bocquet et al. en 1996², quien determinó los criterios de clasificación, clínicos y bioquímicos para el diagnóstico del mismo. Se caracteriza por la presencia de erupción o afección descamativa; fiebre, anormalidades a nivel hematológico, linfocitos atípicos y eosinofilia; además de acompañarse de trastornos a nivel de órganos internos.

Diversos mecanismos se han propuesto para el desarrollo del síndrome de DRESS, se ha mencionado defectos en la detoxificación de metabolitos activos de los fármacos, así como acetilación lenta de los mismos¹. Recientemente se ha mencionado la asociación con el Herpes virus 6 y su reactivación, lo que ha llevado a proponerlo como marcador en el diagnóstico¹.

El diagnóstico del síndrome de DRESS es difícil, debido a que las lesiones cutáneas y la afección en órganos internos suele ser variable. La mortalidad puede ser hasta del 10%, siendo incluso necesario su manejo dentro de terapia intensiva¹. En 2007, Kardaun et al.³, como parte del Registro Europeo de las Reacciones Adversas Cutáneas Severas (SCAR, por sus siglas en inglés), desarrollaron un sistema de puntuación para evaluar los casos del síndrome de DRESS, el RegiSCAR, el cual los clasifica como “no”, “posible”, “probable”, “definitivo”³. En un estudio realizado por Cacoub et al.¹ en 2011, en el cual estudiaron 172 reportes de caso del síndrome de DRESS, la gran mayoría fueron clasificados como definitivos o probables, y menos del 10% fueron negativos para síndrome de DRESS según el RegiSCAR¹.

El síndrome de DRESS suele ser una reacción tardía, se presenta por lo regular a las 3 a 12 semanas de iniciado el fármaco en estudio, o dentro de las primeras horas si existe sensibilización previa⁴. El cuadro clínico, en su forma completa presenta erupción mucocutánea extensa, fiebre, linfoadenopatía, hepatitis, anormalidades hematológicas con eosinofilia y linfocitos atípicos, puede involucrar otros órganos con infiltración eosinofílica, lo cual produce daño especialmente al riñón, corazón, pulmones y páncreas⁵. Se han descrito casos con presencia de miocarditis, pancreatitis y falla renal aguda entre otros, con diversos medicamentos⁶⁻⁸.

Por esto, los criterios de clasificación y diagnóstico de Bocquet et al. en 1996 establecen²:

1. Erupción cutánea.
2. Anormalidades hematológicas:
 - a. Eosinofilia $> 1.5 \times 10^9/L$.
 - b. Presencia de linfocitos atípicos.
3. Afección sistémica.
 - a. Adenopatías > 2 cm de diámetro.
 - b. Hepatitis: transaminasas $> 2N$.
 - c. Nefritis intersticial.
 - d. Neuropatía intersticial.
 - e. Carditis.

El diagnóstico se realiza con la presencia de los 3 criterios.

Aunque en un principio se describió como reacción adversa a los anticonvulsivantes aromáticos, se puede observar en 7 grupos de medicamentos: a) anticonvulsivantes (fenitoína); b) antidepresivos (amitriptilina); c) sulfas (sulfasalazina); d) antiinflamatorios no esteroideos (naproxeno); e) antibióticos (ceftriaxona); g) inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; f) beta-bloqueadores. También se han reportado casos con sales de oro, alopurinol y ranitidina, entre otros^{1,5,9-11}.

El síndrome de DRESS es una afección grave, en el que se debe dar un manejo temprano, para disminuir la mortalidad y las afecciones a largo plazo. En series de casos se ha mencionado el manejo, a base de glucocorticoides sistémicos, inmunoglobulina, N-acetilcisteína y pentoxifilina, entre otros. Entre los regímenes de tratamiento más usados está la prednisona vía oral a dosis altas (1 mg/Kg) y metilprednisolona intravenosa (500 mg o 1,000 mg) en 3 bolos con dosis de reducción vía oral. Además, recientemente se ha comenzado el uso de la inmunoglobulina intravenosa^{1-4,12-14}.

Presentamos 2 casos secundarios a exposición de fenitoína y ceftriaxona, respectivamente. Ambos casos cumplieron con los criterios de Bocquet et al.^{1,2} y de RegiSCAR^{1,3}, se inició manejo con metilprednisolona y se mantuvo en vigilancia en la terapia intensiva.

Presentación de casos

Caso 1

Femenino de 20 años de edad, con diagnóstico de epilepsia desde los 9 años, en tratamiento con carbamazepina desde

hace 3 años; presenta nueva crisis convulsiva tónico-clónica generalizada sin desencadenantes, por lo cual inicia 6 semanas previas a su ingreso tratamiento con fenitoína 100 mg vía oral cada 8 horas.

A su ingreso presenta cuadro de 3 semanas de evolución, caracterizado por eritema, descamación fina y prurito generalizados; acompañado de disfagia, diarrea y edema generalizado, además de fiebre de hasta 42 °C.

En estudios de sangre, la serie blanca demostró leucocitos $8.9 \times 10^9/L$, eosinofilia $2.6 \times 10^9/L$ con elevación de urea a 55.6 mg/dL y creatinina de 2.4 mg/dL; presentó elevación de las enzimas hepáticas caracterizada por aspartato aminotransferasa (AST) 205 U/L, alanina aminotransferasa (ALT) 123 U/L, fosfatasa alcalina (FA) 221 U/L, gamaglutamil transpeptidasa (GGT) 574 U/L, deshidrogenasa láctica (DHL) 470 U/L. Cumpliendo así con los 3 criterios de Bocquet et al.^{1,2} y con diagnóstico probable por RegiSCAR (5 puntos en total; eosinofilia $> 1.5 \times 10^9/L$: 2 puntos; dermatosis $> 50\%$: un punto; afección hepática: un punto; afección renal: un punto)^{1,3}. Se inició manejo con metilprednisolona 3 bolos de 1 g cada 24 horas, y vigilancia en la terapia intensiva. A la semana posterior de iniciado el tratamiento, mostró eosinófilos de $0.39 \times 10^9/L$, urea 42.8 mg/dL, creatinina 0.8 mg/dL, albúmina 3.6 mg/dL, AST 107 U/L, ALT 97 U/L, FA 213 U/L, DHL 359 U/L. Peso corporal de 95 Kg.

Caso 2

Femenino de 21 años de edad, con antecedente de enfermedad renal crónica en estudio e hipertensión arterial sistémica, alérgica a la penicilina. Presenta cuadro de faringitis aguda, iniciando 48 horas antes de su ingreso tratamiento con ceftriaxona 1 g intramuscular cada 24 horas. Al ingreso presenta dermatosis generalizada caracterizada por exantema maculopapular acompañado de escama fina, blanquecina, no adherente, pruriginosa; además tenía fiebre sin predominio de horario de hasta 39 °C, diaforesis, malestar general, seguido de dolor abdominal en epigástrico e hipocondrio derecho, náusea y vómito. Hepatomegalia dolorosa y esplenomegalia.

En estudios de sangre se evidenciaba leucocitosis de $13.3 \times 10^9/L$, eosinofilia $3.9 \times 10^9/L$, presentó elevación de las enzimas hepáticas caracterizada por AST 2,261 U/L, ALT 4,711 U/L, FA 467 U/L, GGT 701 U/L, DHL 2,490 U/L. Cumpliendo los 3 criterios de Bocquet et al.^{1,2} y con diagnóstico probable por RegiSCAR (4 puntos en total; eosinofilia $> 1.5 \times 10^9/L$: 2 puntos; dermatosis $> 50\%$: un punto; afección hepática: un punto)^{1,3}. Se inició manejo con metilprednisolona 3 bolos de 500 mg cada 24 horas, así como vigilancia en la terapia intensiva. A la semana posterior del manejo, se hallaron laboratorios así: eosinófilos $0.2 \times 10^9/L$, AST 132 U/L, ALT 48 U/L, GGT 550 U/L, DHL 182 U/L. Peso corporal de 65 Kg.

Discusión

Describimos 2 casos con diagnóstico de síndrome de DRESS. Ambas pacientes cumplieron con los 3 criterios diagnósticos establecidos por Bocquet et al. en 1996²; de acuerdo al sistema de puntaje de RegiSCAR establecido por Kardaun et al., ambos casos sumaron 4 y 5 puntos, por lo que se consideraron casos probables de DRESS³. La asociación con el medicamento del primer caso se presenta con cierta frecuencia,

de hecho se han descrito cuadros similares con fenitoína desde 1950¹³, pero son pocos los cuadros descritos secundarios a cefalosporinas, estando asociadas éstas más comúnmente al síndrome de Steven-Johnson (en ocasiones, confundiendo ambas sintomatologías). La paciente del segundo caso ya tenía el antecedente de alergia a un betalactámico; la alergia cruzada con las cefalosporinas es bien conocida^{15,16}, por lo que el cuadro se presentó incluso con menor tiempo de exposición al medicamento (48 horas)⁴, con respecto al tiempo en que la paciente del caso uno estuvo consumiendo el antiepiléptico aromático (6 semanas). En ambos casos se suspendió a su ingreso el medicamento responsable, y se inició manejo hídrico intensivo (30 mL/Kg/h)⁴, se agregaron esteroides a dosis altas (3 dosis)^{1-4,12}, continuando con dosis bajas por 3 semanas. Se obtuvo una respuesta satisfactoria, observándose disminución de las enzimas hepáticas y mejoría de la función renal, incluso desde la primera dosis en ambos casos, con mayor acción a la semana, y sin repercusión en los órganos afectados en el seguimiento a largo plazo.

Aunque es un padecimiento con una alta incidencia^{1,4} para el cual se han desarrollado escalas diagnósticas para mejorar la precisión del diagnóstico con base en los criterios de Bocquet¹⁻³, no se cuenta con guías de manejo. Por esta razón, el manejo actual se basa principalmente en la experiencia de casos^{1,12-14,17-20}, y no se tiene un consenso establecido.

En la mayoría de las publicaciones encontradas y en los reportes de caso, el tratamiento varió desde el uso de pentoxifilina 400 mg intravenoso cada 12 horas, el uso de inmunoglobulina intravenosa, únicamente manejo hídrico intensivo, el uso de inhibidores de los receptores de histamina tipo 1 intravenosos, hasta el manejo con esteroides a dosis altas y bajas^{13,14,17-26}.

La mayor afección sistémica secundaria al síndrome de DRESS es la infiltración eosinofílica que afecta a diversos órganos¹, lo que condiciona el deterioro, y por ende, la elevación de las enzimas hepáticas, alteración en la función renal, así como el infiltrado a nivel superficial, perivascular e intersticial de la piel. Además de limitar la respuesta inflamatoria, los esteroides también disminuyen la liberación de citocinas, así como la proliferación eosinofílica^{14,17-20}. En la mayoría de los reportes de casos en los que se inició un manejo temprano hídrico y la aplicación de dosis altas de esteroides, se demostraron mejores resultados^{14,17-27}; como son cambios en la serie blanca, la disminución del número de eosinófilos y la reducción de los niveles de transaminasas hepáticas.

El manejo con metilprednisolona, así como en nuestros pacientes, ha sido el corticoesteroide más utilizado con respuesta favorable, iniciando con dosis desde 60 mg cada 8 horas, hasta 1 g cada 24 horas por 3 dosis, y continuando con dosis de reducción, sin presentar efectos adversos considerables^{14,18,22,25}.

En su gran mayoría, los pacientes requirieron manejo aislado por la afección sistémica y las lesiones dérmicas considerables, por lo que también se requirió de manejo con terapia hídrica intensiva^{17,21,24}.

En nuestros 2 casos se implementó el manejo establecido en el estudio de Natkunarajah et al.¹², en el cual se inició tratamiento con metilprednisolona intravenosa 500 mg cada 24 horas por 3 días, en pacientes con peso < 90 Kg y 1,000 mg para > 90 Kg. Se continúa por 30 días con dosis de reducción con prednisona vía oral, iniciando con 30 mg diarios y

reduciendo 10 mg cada 10 días. Natkunarahaj et al.¹², observó mejoría inmediata en su grupo de 10 pacientes, sin efectos adversos a largo plazo, lo cual también se observó en nuestras pacientes.

Conclusiones

En conclusión, el diagnóstico de síndrome de DRESS debe ser considerado en los pacientes que presentan fiebre asociada a dermatitis descamativa, con afección hepática, eosinofilia y linfadenopatías, cuando se está asociado a la ingesta previa de medicamentos. Cabe remarcar la importancia de tener presente el cuadro clínico para su identificación temprana y manejo oportuno, con la finalidad de evitar la afección sistémica.

Instaurar un tratamiento efectivo a tiempo, mejorará el pronóstico de los pacientes. A pesar de los diversos tratamientos usados para el manejo del síndrome de DRESS, el manejo con esteroides a dosis altas junto con una terapia hídrica intensiva se ha asociado a una mejoría clínica y por laboratorio, siendo generalmente tolerado¹³. En especial, el uso de metilprednisolona intravenosa ha demostrado efectividad, sin efectos adversos a largo plazo^{12,14,16,17}, con recuperación oportuna, tal y como se observó en las 2 pacientes que presentamos en esta revisión.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Financiamiento

No se recibió ningún patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Bibliografía

- Cacoub P, Musette P, Descamps V, et al. The DRESS syndrome: a literature review. *Am J Med* 2011;124:588-597.
- 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;15:250-257.
- Kardaun SH, Sidoroff A, Valeyrie-Allanore L. Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drug with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? *Br J Dermatol* 2007;156:609-611.
- Sanchez X, Merlano C, Cruz CM. Síndrome de hipersensibilidad a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS). *Rev Asoc Col Dermatol* 2008;16:208-210.
- Criado PR, Jardim RF. Drug Reaction with Eosinofilia and Systemic Symptoms (DRESS)/ Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome (DIHS): a review of current concepts. *An Bras Dermatol* 2012;87:435-449.
- Bourgeois GP, Cafardi JA, Groysman V, et al. A review of DRESS-associated myocarditis. *J Am Acad Dermatol* 2012;66:e229-236.
- Roquin G, Peres M, Lerolle N, et al. First report of lamotrigine-induced drug rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome with pancreatitis. *Ann Pharmacother* 2010;44:1998-2000.
- Fujita Y, Hasegawa M, Nabeshima K, et al. Acute kidney injury caused by zonisamide-induced hypersensitivity syndrome. *Intern Med* 2010;49:409-413.
- Rosenbaum J, Alex G, Roberts H, et al. Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms secondary to sulfasalazine. *J Paediatr Child Health* 2010;46:193-196.
- Cooksley T, Iqbal J, Robertson C, et al. DRESS Syndrome caused by allopurinol. *Acute Med* 2010;9:122-123.
- Jurado-Palomo J, Cabañas R, Prior N, et al. Use of the lymphocyte transformation test in the diagnosis of DRESS syndrome induced by ceftriaxone and piperacillin-tazobactam: two case reports. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010;20:433-436.
- Natkunarahaj J, Goolamali S, Craythorne E, et al. Ten cases of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) treated with pulsed intravenous methylprednisolone. *Eur J Dermatol* 2011;21:385-391.
- Aouam K, Chaabane A, Toumi A, et al. Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) Probably Induced by Cefotaxime: a Report of Two Cases *Clin Med Res* 2012;10:32-35.
- Jihyun A, Joo HL, Hyojeong L, et al. Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome following cholestatic hepatitis A: a case Korean *J Hepatol* 2012;18:84-88.
- Zhao Z, Baldo A, Rimmer J. B-Lactam allergenic determinants: fine structural recognition of a cross-reacting determinant on benzylpenicillin and cephalothin. *Clin Exp Allergy* 2002;32:1644-1650.
- Campagna JD, Bond MC, Schabelman E, Hayes BD. The Use of Cephalosporins in Penicillin-allergic Patients: A Literature Review. *J Emerg Med.* 2012;42:612-620.
- Tsyurulnik A, Landman A. Phenytoin-Induced Drug Reaction With Eosinophilia And Systemic Symptoms (Dress) Syndrome: A Case Report From The Emergency Department West *J Emerg Med* 2011;12:559-562.
- Gomutka K, Kuliczowska D, Cisló M, et al. Drug-induced hypersensitivity syndrome: a literature review and a case report. *Pneumonol Alergol Pol* 2011;79:52-56.
- Cardoso CS, Vieira AM, Oliveira AP. DRESS syndrome: a case report and literature review. *BMJ Case Rep* 2011 doi: 10.1136/bcr.02.2011.3898.
- Roquin G, Peres M, Lerolle N, et al. First Report of Lamotrigine-Induced Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms Syndrome with Pancreatitis. *Ann Pharmacother* 2010;44:1998-2000.
- Piñana E, Lei SH, Merino R, et al. DRESS-syndrome on sulfasalazine and naproxen treatment for juvenile idiopathic arthritis and reactivation of human herpesvirus 6 in an 11-year-old caucasian boy. *J Clin Pharm Ther* 2010;35:365-370.
- Saida S, Yoshida A, Tanaka R, et al. A Case of Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome-Like Symptoms Following HHV-6 Encephalopathy. *Allergol Int* 2010;59:83-86.
- Dewan AK, Quinonez RA. Allopurinol-Induced DRESS Syndrome in an Adolescent Patient. *Pediatr Dermatol* 2010;27:270-273.
- Augusto JF, Sayegh J, Simon A, et al. A case of sulphasalazine-induced DRESS syndrome with delayed acute interstitial nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:2940-2942.
- Jonville-Béra AP, Crickx B, Aaron L, et al. Strontium ranelate-induced DRESS syndrome: first two case reports *Allergy* 2009;64(4):658-659.
- Lefebvre N, Forestier E, Farhi D, et al. Minocycline-induced hypersensitivity syndrome presenting with meningitis and brain edema: a case report. *J Med Case Rep* 2007;18:1-22.
- Hassan S, Wetz R, Zouein E. Allopurinol causing drug rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome: a challenging diagnosis. *Int J Gen Med* 2011;4:789-792.