

Síndrome DRESS

Ivonne Constanza Angulo Moreno

Juan Guillermo Chalela Mantilla

RESUMEN

SE TRATA de una mujer de treinta y dos años, con erupción cutánea asociada con fiebre, congestión faríngea y dolor muscular, quien venía recibiendo sulfazalacina por sacroileítis crónica. Presentaba múltiples adenopatías cervicales y hepatomegalia. El cuadro hemático mostró leucocitosis, linfocitosis y eosinofilia marcada. Transaminasas muy elevadas y biopsia de piel compatible con reacción medicamentosa confirman el diagnóstico de síndrome DRESS.

Palabras clave: eosinofilia, reacción medicamentosa, síndrome DRESS.

INTRODUCCIÓN

El síndrome DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms), conocido indistintamente como drug-induced delayed multiorgan hypersensitivity syndrome (DIDMOHS),¹ sulphone syndrome, o síndrome de hipersensibilidad a los anticonvulsivantes, es una reacción adversa a un fármaco, idiosincrática, cuya patogenia no está del todo clara.² Clínicamente se caracteriza por fiebre, exantema cutáneo y compromiso de órganos internos. Si bien ha sido asociado con el uso de antiepilépticos aromáticos como la fenitoína, la carbamacepina, el fenobarbital y la lamotrigina en su presentación se han implicado otros fármacos.^{2,4}

CASO CLÍNICO

Mujer de treinta y dos años, quien consulta por fiebre, congestión faríngea, dolor muscular y lesiones cutáneas.

Antecedentes de importancia: uso frecuente de sulfazalacina por sacroileítis crónica, acné tratado con espironolactona e historia de rinitis alérgica.

Al examen físico, febril, taquicárdica, con múltiples adenopatías cervicales dolorosas, incontables vesículas eritematosas, algunas de aspecto hemorrágico, que comprometían tronco y extremidades, edema de rostro y manos e hígado palpable a 2 cm por debajo del reborde costal (Figuras 1,2).

Se sospecha una reacción adversa a drogas, muy probablemente síndrome DRESS, y como diagnósticos diferenciales infección viral o brucelosis. Se solicita cuadro hemático, transaminasas, serología para virus, Brucella y biopsia de piel. El cuadro hemático mostró leucocitosis de 28.100, con eosinofilia del 19%, linfocitosis con presencia de linfocitos atípicos y transaminasas elevadas. Serología para virus y Brucella negativos. La biopsia de piel mostró denso infiltrado en dermis papilar de predominio linfocítico, con múltiples eosinófilos (Figura 3).

De esta forma se confirma que se trata de síndrome DRESS y se inicia manejo con líquidos endovenosos, corticoides tópicos y sistémicos, famotidina y N-acetilcisteína con remisión completa de signos y síntomas a la semana de tratamiento y normalización de los parámetros de laboratorio a los ocho meses.

DISCUSIÓN

La incidencia del síndrome DRESS es difícil de determinar. Los agentes antiepilépticos aromáticos (fenitoína, y fenobarbital) con una incidencia estimada de 1/5000 pacientes y las sulfonamidas son las causas más frecuentes. Otras drogas están asociadas, especialmente alopurinol, sales de oro, dapsona y sorbinil.⁵

Ivonne Constanza Angulo Moreno, R II Dermatología, Hospital Militar Central, Bogotá, D.C.

Juan Guillermo Chalela Mantilla, Médico Internista-Dermatólogo, Fundación Santafé de Bogotá.

Correspondencia: Departamento de Dermatología. Hospital Militar Central. Transv. 3 No. 49-00 Bogotá, Colombia.

Síndrome DRESS



Figura 1. Incontables vesículas eritematosas y de aspecto hemorrágico en la mano derecha.

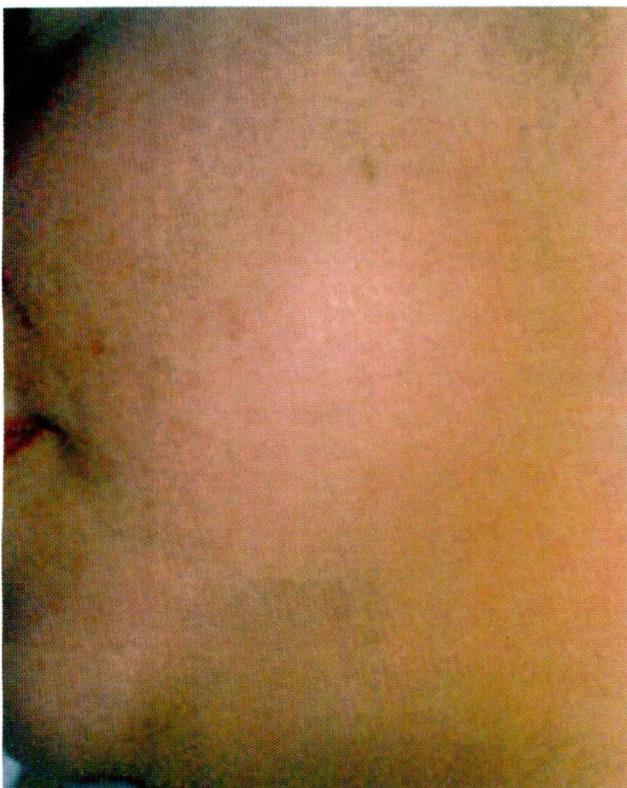


Figura 2. Edema marcado de rostro asociado a erupción maculopapular eritematosa.

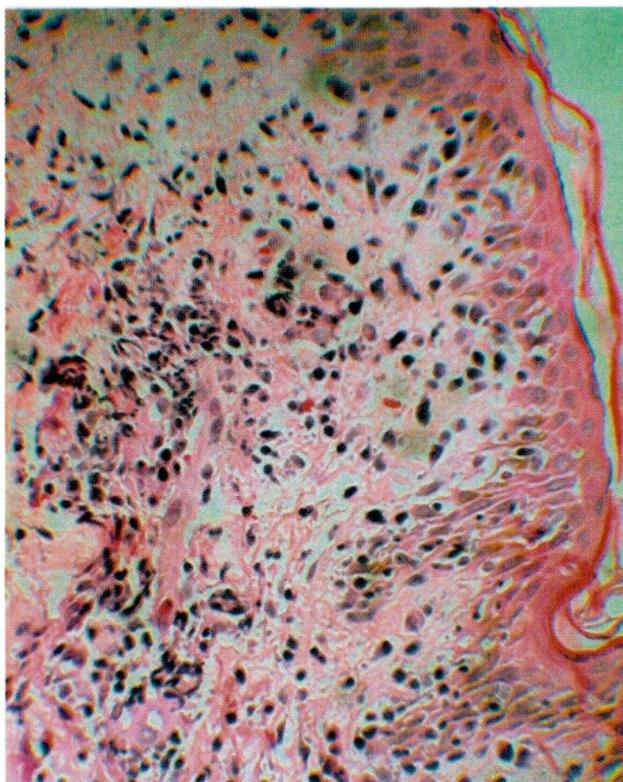


Figura 3. Se observa en la dermis papilar un infiltrado inflamatorio denso, de predominio linfocítico, con múltiples eosinófilos.

No se han encontrado diferencias por edad o sexo. Se han implicado factores hereditarios, estando los familiares de primer grado de un paciente con síndrome DRESS en mayor riesgo de desarrollar este síndrome si se exponen a un fármaco susceptible. Se estima que la tasa de mortalidad en este síndrome es del 10%.^{2,6}

Típicamente aparece entre las 2 y las 6-8 semanas después del inicio del medicamento, aunque también se ha atribuido a fármacos administrados por largos períodos.^{2,6} La primera manifestación suele ser la fiebre, presente en la mayoría de los pacientes; 24,48 horas más tarde se inician las lesiones cutáneas, asociadas con linfadenopatías, edema facial y ocasionalmente faringitis.

Se presenta un exantema maculopapuloso que compromete inicialmente la cara, la región superior del tronco y las extremidades superiores, con posterior extensión a las

Síndrome DRESS

extremidades inferiores, compromiso que puede dar lugar a una eritrodermia. Es común el edema facial y periorbitario.²

Las linfadenopatías son frecuentes, usualmente debido a hiperplasia linfoideabénigna, ocurriendo ocasionalmente hiperplasia linfoidea atípica y pseudolinfomas que se resuelven con la suspensión del medicamento. Son también frecuentes la hepatitis, la nefritis intersticial y las anomalías hematológicas.⁵

El hígado es el órgano interno involucrado con más frecuencia. Su compromiso puede darse con alteraciones bioquímicas sin repercusión clínica, como una hepatitis aguda anictérica de curso benigno o, en el peor de los casos, insuficiencia hepática aguda por necrosis hepática masiva. Las alteraciones hematológicas pueden ser tóxicas (trombocitopenia, neutropenia, agranulocitosis y/o anemia) o reactivas (linfocitosis atípica o eosinofilia), siendo la más frecuente la leucocitosis, con linfocitos atípicos y eosinofilia.² Se han involucrado factores metabólicos, inmunológicos e inflamatorios para explicar su fisiopatología.²

Los factores metabólicos incluyen presencia de valores aumentados de reactivos tóxicos, que aparecen como consecuencia del metabolismo del fármaco, desintoxicación deficiente de los mismos y cierta sensibilidad por parte del paciente a los efectos tóxicos de estos reactivos. Los inmunológicos se explican por la hipótesis del hapteno, según la cual los reactivos tóxicos se unen a macromoléculas tisulares para formar complejos inmunes o formación de neoantígenos, con posterior creación de anticuerpos específicos dirigidos contra proteínas celulares nativas o modificadas por el propio fármaco.

La hipótesis de las señales de peligro postula que el daño celular oxidativo causado por los reactivos tóxicos lleva a la producción de citoquinas que estimulan directamente el sistema inmune, eliminando las células modificadas y potencialmente peligrosas.

Los factores inflamatorios incluyen enfermedades intercurrentes de naturaleza infecciosa, oncológica y nutricional. Muchos mecanismos han sido propuestos para explicar la asociación entre la infección por herpes virus y el desarrollo del síndrome DRESS. La activación de células T y drogas específicas pueden inducir la reactivación de virus latentes, o las infecciones virales pueden modificar el metabolismo de la droga e inducir la producción de metabolitos reactivos. Por otra parte, la infección viral puede amplificar la activación de las células T inducida por la reacción medicamentosa.^{5,6}

Algunos estudios han demostrado que las células de los individuos infectados por el VIH presentan mayor susceptibilidad a los efectos oxidativos de algunos metabolitos reactivos. También se han implicado el virus de Epstein-Barr, el *Mycoplasma pneumoniae*, el Parvovirus B19 y el VHS-7.

El diagnóstico es eminentemente clínico, y debe suponerse ante la presencia de fiebre, exantema y linfadenopatías en toda persona que reciba tratamiento con algún fármaco susceptible. Los exámenes de rutina que deben ser solicitados incluyen hemograma, pruebas de función renal y hepática, parcial de orina, radiografía de tórax y cultivos de líquidos orgánicos para excluir causas infecciosas. La biopsia de piel muestra un infiltrado denso en la dermis papilar de predominio linfocítico, con algunos eosinófilos y generalmente mayor al que se observa en otras reacciones cutáneas por fármacos.²

El diagnóstico diferencial incluye las dermatitis exfoliativas por psoriasis o linfomas, la linfadenopatía angioinmunooblástica, las erupciones virales (hepatitis, influenza, citomegalovirus, VIH, virus de Epstein-Barr), el síndrome de Kawasaki, los linfomas, la sífilis, las porfirias, el síndrome hipereosinofílico y el síndrome de shock tóxico, entre otros.^{2,7}

Su abordaje terapéutico inicial es la suspensión del fármaco sospechoso y la monitorización estrecha del paciente controlando funciones renal, hepática y hematológica. Los corticoides locales mejoran las lesiones cutáneas y los sistémicos deben ser considerados en el caso de compromiso sistémico. Ha sido reportado el uso de inmunoglobulina humana, interferón alfa y plasmaféresis, con resultados satisfactorios.²

SUMMARY

We present the case of a 32 year-old woman, with skin rash, fever, pharynx congestion and muscle pain, who has been taking sulfazalacin for chronic sacro pain. The patient has cervical lymphadenopathy and hepatomegaly. Laboratory tests showed leukocytosis, lymphocytosis, eosinophilia, and increased liver enzymes.

Skin biopsy consistent with drug reaction, confirming the diagnostic syndrome Dress (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms).

Key words: eosinophilia, drug reaction, syndrome DRESS.

Síndrome DRESS

Bibliografía

1. Sontheimer R, Houtp K. DIDMOHS: a proposed consensus nomenclature for drug-induced delayed multiorgan hypersensitivity syndrome. *Arch Dermatol* 1998; 134:874-875.
2. Fernández-Chico N, Bielsa I. Síndrome de hipersensibilidad a fármacos. *Piel* 2003;18:252-258.
3. Baruzzi A, Contin M, Barbara G, Cremon C, et al. Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms secondary to phenobarbitone. *Clin Neuropharmacol* 2003; 26:177-178.
4. Naisbitt DJ, Farrell J, Wong G, Depta J, et al. Characterization of drug-specific T cells in lamotrigine hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:1393-1403.
5. Roujeau JC, Stern RS. Medical Progress: severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med* 1994; 10:1272-1285.
6. Mahé E, Bodemer C, Dupic L, Hubert F, et al. Drug-induced hypersensitivity syndrome associated with primary Epstein-Barr virus and human herpes virus 6 infections in a child intestinal transplant recipient. *Transplantation* 2004; 77:479-481.
7. Hashimoto K, Yasukawa M, Tohyama M. Human herpes virus 6 and drug allergy. *Current Opinion in Allergy & Clinical Immunology* 2003; 3:255-260.