

TRABAJOS ORIGINALES

Estudio retrospectivo de 25 pacientes con síndrome DRESS

Restrospective study of 25 patients with DRESS syndrome

Angélica María Trujillo Perdomo¹, Eliana E. Gianguialano², Martina Vannelli³ y María Verónica Rossi⁴

RESUMEN

El síndrome DRESS, acrónimo de *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, se considera una farmacodermia grave y poco frecuente, caracterizada por eosinofilia acompañada de exantema, edema facial, fiebre, adenopatías y compromiso hepático. Suele presentar un tiempo de demora evocadora prolongado. Los fármacos involucrados comúnmente son los anticonvulsivos, el alopurinol y los antibióticos. El tratamiento se basa en la suspensión del fármaco desencadenante y, según la gravedad de la afectación cutánea y de los órganos internos, el uso de corticosteroides. Se realizó un estudio descriptivo,

retrospectivo y observacional de 25 casos clínicos con diagnóstico de síndrome DRESS tratados en el Hospital de Trauma y Emergencias Dr. Federico Abete entre junio de 2013 y noviembre de 2022. Se describen las características clínicas, los fármacos implicados y el tratamiento requerido. Finalmente, se desarrolla una revisión bibliográfica del tema. Como motores de búsqueda se utilizaron Medline, Lilacs, Clinicalkey y Google académico.

Palabras clave: reacción adversa a fármacos, DRESS, farmacodermias.

Dermatol Argent. 2023;29(2): 71-76

ABSTRACT

DRESS syndrome is an acronym for drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, it is considered a rare and severe disease characterized by the presence of eosinophilia that comes with exanthema, facial edema, fever, lymphadenopathy, and liver compromise. It typically has a long evocative delay time. The medicines commonly involved are anticonvulsants, allopurinol, and antibiotics. Treatment consists of suspending the associated medication and, depending on the severity of skin and internal organ involvement, the use of corticosteroids. We conducted a descriptive, retrospective,

and observational study of 25 clinical cases diagnosed with DRESS syndrome who were admitted to the Dr. Federico Abete Trauma and Emergency Hospital between June 2013 and November 2022. Clinical characteristics, drugs involved, and required treatment are described. Finally, a bibliographical review of the subject was developed. The search engines used were: Medline, Lilacs, Clinicalkey and Google Scholar.

Key words: adverse reaction to drugs, DRESS, pharmacoderma.

Dermatol Argent. 2023;29(2): 71-76

¹ Médica Residente

² Jefa de Residentes

³ Médica Dermatóloga

⁴ Jefa del Servicio de Dermatología

Hospital de Trauma y Emergencias Dr. Federico Abete, Malvinas Argentinas, Provincia de Buenos Aires, Argentina

Contacto de la autora: Angélica María Trujillo Perdomo

E-mail: angelicatrujillo.dermato@gmail.com

Fecha de trabajo recibido: 29/3/2023

Fecha de trabajo aceptado: 28/8/2023

Conflicto de interés: las autoras declaran que no existe conflicto de interés.

INTRODUCCIÓN

En 1938, los neurólogos Merrit y Putnam describieron por primera vez, en Estados Unidos, episodios de erupciones cutáneas febriles con daño hepático agregado asociados a la administración de fenitoína¹. A lo largo de los años, esta afección recibió numero-

sas denominaciones². En 1996, Bocquet, Roujeau y colaboradores propusieron el acrónimo DRESS para referirse a ella³. Actualmente, en Asia se lo denomina síndrome de hipersensibilidad inducida por fármacos (DIHS: *drug-induced hypersensitivity syndrome*)¹.

No existen datos epidemiológicos en Argentina. El registro internacional de reacciones cutáneas adversas graves a medicamentos en Europa e Israel (RegiSCAR) sugiere una incidencia estimada de 1 de cada 1.000-10.000 pacientes expuestos a fármacos, con predominio en los adultos entre la quinta y la sexta década de la vida, sin diferencias por sexo^{4,5}.

En la última década, se registraron numerosos casos compatibles con el síndrome DRESS en nuestra institución, situación que nos impulsó a realizar este estudio. El objetivo de esta publicación es describir las características epidemiológicas, clínicas y terapéuticas de los pacientes con esta patología atendidos durante el período comprendido entre junio de 2013 y noviembre de 2022.

SERIE DE CASOS

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo y observacional a través del registro de historias clínicas de los pacientes con impresión diagnóstica de DRESS en el Hospital Federico Abete del Municipio de Malvinas Argentinas, Provincia de Buenos Aires, desde junio de 2013 hasta noviembre de 2022.

Los criterios de inclusión fueron: edad mayor de 15 años, reacción a fármaco con demora evocadora mayor o igual a 2 semanas, y 4 puntos o más según el sistema RegiSCAR (caso probable o confirmado)^{6,7} (Tabla 1). Los criterios de exclusión fueron: edad menor o igual a 15 años, demora evocadora menor de 2 semanas y menos de 4 puntos en el sistema RegiSCAR.

RESULTADOS

Se evaluaron 40 pacientes con sospecha de DRESS, de los cuales 25 cumplieron con los criterios de inclusión; 19 (76%) mujeres y 6 (24%) hombres. Se establecieron 14 casos definidos y 11 probables (Tabla 2).

El rango de edad fue de 21 a 80 años (promedio de 44,2 años). Los fármacos implicados fueron anticonvulsivos 64%, antibióticos 20%, alopurinol 8%, anti-retrovirales 4% y risperidona 4%. La demora evocadora fue de 2 a 4 semanas en el 84%, de 5 a 7 semanas en el 8% y de más de 8 semanas en el 8% de los casos.

Todos los pacientes presentaron exantema morbiliforme, con acentuación folicular (Fotos 1 y 2), una presentó pústulas en la región facial (Foto 3) y máculas purpúricas distales. El 84% de los pacientes presentaron fiebre y el 92% edema facial (Foto 4). Se identificaron adenopatías palpables en dos localizaciones en el 60% de los casos.

Los hallazgos de laboratorio relevantes evidenciaron leucocitosis en el 48% de los pacientes, eosinofilia en el 76% y alteración de las transaminasas en el

84% (52% presentaron más de cinco veces el valor normal). En cuanto al compromiso extrahepático, el 16% presentaron insuficiencia renal asociada y el 4% desarrollaron insuficiencia respiratoria. No fue posible cuantificar el número de casos con presencia de linfocitos atípicos en la sangre periférica o reactivación viral por falta de datos en la historia clínica, por lo que esas variables se omitieron en el estudio.

En 21 pacientes se encontró registro de biopsia de piel; los patrones histopatológicos predominantes fueron la dermatitis de interfase en el 24% (Foto 5), la dermatitis espongiótica en el 28% y cambios diversos vinculados a la reacción al fármaco en el 48% de los casos.

En todos los pacientes la primera medida terapéutica fue la suspensión del fármaco sospechoso, la administración de corticosteroides sistémicos con dosis equivalentes a prednisona de 0,5 a 1 mg/kg/día, según la gravedad del cuadro, y medidas generales de control sintomático. El 60% de los pacientes fueron internados en la sala general de Clínica Médica y el 12% requirieron internación en la Unidad de Terapia Intensiva por un compromiso orgánico grave. Estos últimos recibieron pulsos de metilprednisolona 1 g/día durante 3 días, y a uno de ellos se le realizó plasmáferesis. Todos los pacientes evolucionaron favorablemente, con resolución del cuadro entre 2 y 10 semanas después de la suspensión del medicamento implicado y la disminución progresiva de la corticoterapia.

Ninguno de los pacientes que acudieron al seguimiento presentó complicaciones.



FOTO 1: Exantema morbiliforme en el tronco y las extremidades, con zonas de acentuación folicular.



FOTO 2: Exantema maculopapular en la espalda.

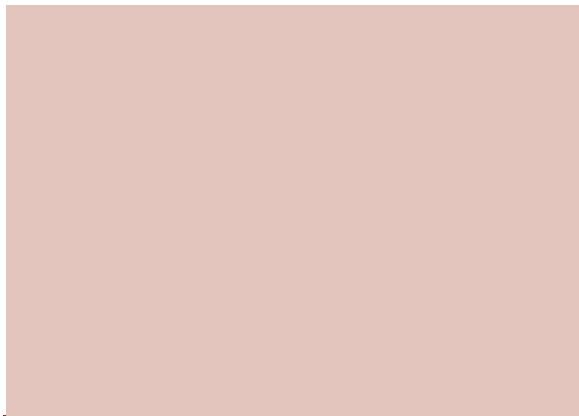


FOTO 3: Edema y eritema facial moderado, con escamas y micro pústulas en la nariz.

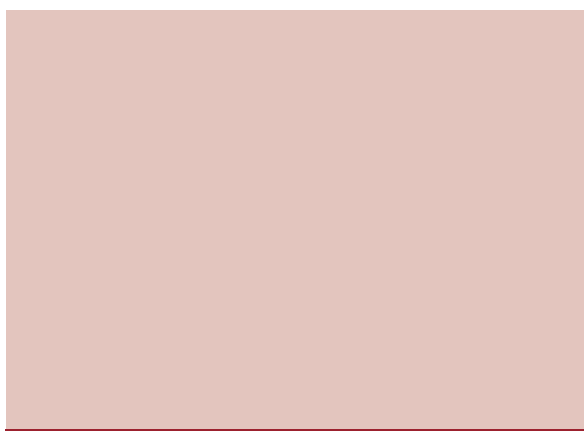


FOTO 4: Edema y eritema facial leve.

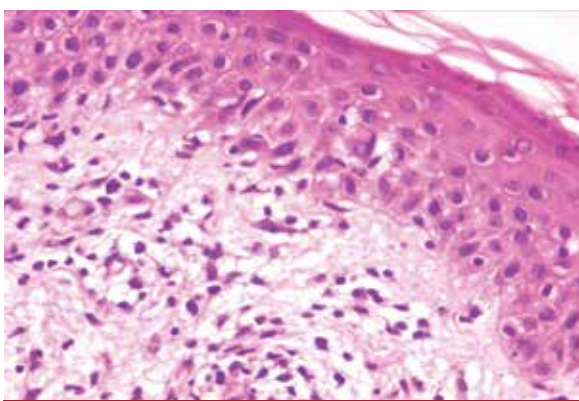


FOTO 5: Detalle de los cambios vacuolares de la capa basal e infiltrados inflamatorios que focalmente penetran en la epidermis (HyE, 400X).

Crterios	Bocquet <i>et ál.</i>	RegiSCAR	J-SCAR
Clínicos	Erupción cutánea relacionada con fármacos* Compromiso sistémico* dado por: - Linfadenopatías ≥ 2 cm de diámetro - Nefritis intersticial - Neumonitis intersticial - Miocarditis	Erupción cutánea $> 50\%$ SCT Mínimo dos de: edema, infiltración, púrpura, descamación Fiebre $> 38^\circ\text{C}$ Linfadenopatías en ≥ 2 sitios Compromiso de órganos internos: - Uno - Dos o más Resolución > 15 días	Erupción maculopapular > 3 semanas después de comenzar un fármaco Fiebre $> 38^\circ\text{C}$ Linfadenopatías Síntomas clínicos persistentes después de suspender el fármaco causal
Laboratorio	Anomalías hematológicas*: - Eosinófilos ($\geq 1,5 \times 10^9/\text{L}$) - Linfocitos atípicos - Hepatitis con elevación de las transaminasas ≥ 2 veces el límite normal	Linfocitos atípicos Eosinofilia: - 10-19% (1 punto) - $> 20\%$ (2 puntos) Biopsia sugestiva de DRESS Descartar otros posibles diagnósticos por lo mínimo tres investigaciones biológicas negativas. Por ejemplo, cultivos títulos ANA	Alteraciones hematológicas: - Eosinófilos ($> 1,5 \times 10^9/\text{L}$) - Leucocitosis ($> 11 \times 10^9/\text{L}$) - Linfocitos atípicos ($> 5\%$) Alteraciones hepáticas (ALT $> 100 \mu\text{L}$) o afectación de otros órganos Reactivación del herpesvirus-6
Interpretación	*Criterio requerido (respecto del compromiso sistémico y hematológico, se necesita mínimo uno de cada ítem)	Algunos criterios según su presencia, ausencia o desconocimiento del registro suman o restan puntos < 2 puntos: no hay caso 2-3 caso posible 4-5 caso probable > 5 caso definido/confirmado	7 puntos: DISH definido 5 puntos: DISH típico

DHS: drug-induced hypersensitivity syndrome; SCT: superficie corporal total.

TABLA 1: Criterios DRESS. Traducida y modificada de Husain *et ál.*⁶ y Kardaun *et ál.*⁷.

Caso	Edad	Sexo	Fármaco	Demora evocadora	Fiebre	Adenopatía	EOS (%)	Edema facial	Compromiso sistémico	Leucos	TGO/TGP	Tratamiento corticosteroide	Puntos	Tipo de caso
1	63	M	Fenitoína	4 semanas	Sí	Sí	40	Sí	Hepático	25.000	274/460	i.v. UTI- Plasmáferesis	7	D
2	32	F	Lamotrigina	3 semanas	Sí	Sí	14	Sí	Hepático	17.000	16/120	v.o.	8	D
3	64	M	Alopurinol	4 semanas	Sí	No	11,6	Sí	Hepático y renal	23.000	126/310	Metilpredisolona i.v. 3 pulsos UTI	7	D
4	35	F	Ciprofloxacino	3 semanas	Sí	No	25	Sí	Hepático	15.300	140/224	v.o.	6	D
5	29	F	Carbamazepina	6 semanas	Sí	Sí	30	Sí	Hepático	11.200	130/224	v.o.	7	D
6	55	F	Lamotrigina	3 semanas	Sí	Sí	8,2	Sí	Hepático	14.200	285/391	i.v.	6	D
7	58	F	Carbamazepina	7 semanas	Sí	Sí	29	Sí	No	16.400	25/31	v.o.	6	D
8	52	F	Carbamazepina	4 semanas	Sí	Sí	21	Sí	Hepático	7900	93/125	i.v.	7	D
9	42	M	Fenitoína	9 semanas	Sí	Sí	27	Sí	Hepático	20.300	217/379	Metilprednisolona i.v.-3 pulsos UTI	7	D
10	47	F	Trimetoprima-sulfametoxazol	8 semanas	Sí	Sí	14,3	Sí	Hepático	7300	238/139	i.v./v.o.	6	D
11	37	F	Carbamazepina	3 semanas	Sí	No	2	Sí	Hepático y renal	17.000	160/300	i.v.	5	P
12	23	F	Lamotrigina	2 semanas	Sí	No	1	Sí	Hepático	8500	66/103	v.o.	4	P
13	34	F	Fenitoína	2 semanas	No	Sí	11	Sí	NO	7300	12/33	i.v.	4	P
14	25	F	Retrovirales	2 semanas	Sí	No	5	Sí	Hepático	6100	353/185	v.o.	5	P
15	49	F	Nitrofurantoina	3 semanas	No	Sí	11,9	No	No	6600	14/10	v.o.	4	P
16	40	F	Risperidona	4 semanas	Sí	No	4,5	Sí	Hepático	6800	431/721	i.v.	5	P
17	80	F	Lamotrigina	4 semanas	Sí	No	42	Sí	Hepático	11.600	16/120	i.v.	6	D
18	34	F	Carbamazepina	2 semanas	Sí	Sí	5	Sí	Hepático	8800	131/368	i.v.	5	P
19	39	F	Carbamazepina	3 semanas	No	Sí	30,7	Sí	Hepático	9900	32/57	v.o.	5	P
20	55	M	Alopurinol	3 semanas	Sí	Sí	44,5	No	Hepático y renal	28400	184/457	i.v.	8	D
21	56	F	Carbamazepina	4 semanas	Sí	No	15	Sí	Hepático	7000	64/48	v.o.	5	P
22	29	M	TMS	3 semanas	Sí	No	4	Sí	Hepático	31.000	300/540	v.o.	4	P
23	59	F	Vancomicina	4 semanas	Sí	No	43	Sí	Renal	7800	29/17	i.v.	6	D
24	21	M	Lamotrigina	4 semanas	Sí	Sí	18,3	Sí	Hepático	10.900	63/270	i.v.	7	D
25	48	F	Lamotrigina Quetiapina	2 semanas	NO	Sí	24,5	Sí	Hepático	5700	138/413	i.v.	4	P

M: masculino; F: femenino; v.o.: vía oral; i.v.: vía intravenosa; TGO: transaminasa glutámico oxalacética; TGP: transaminasa glutámico pirúvica; D: definido; P: probable.

TABLA 2: Pacientes con DRESS incluidos en la serie de casos.

Categorías	Fármacos
Anticonvulsivos	Carbamazepina, lamotrigina, fenobarbital, fenitoína, ácido valproico
Antibióticos	Ampicilina, cefotaxima, dapsona, etambutol, isoniazida, linezolid, metronidazol, minociclina, pirazinamida, quinina, rifampicina, sulfasalazina, estreptomina, vancomicina
Antivirales	Abacavir, nevirapina, zalcitabina
Antidepresivos	Bupropión, fluoxetina
Antihipertensivos	Amlodipina, captopril
Biológicos	Eculizumab, imatinib
AINE	Celecoxib, ibuprofeno
Otros	Alopurinol, eritropoyetina alfa, ranitidina

TABLA 3: Fármacos asociados a DRESS. Traducida y modificada de Husain *et al*.

COMENTARIOS

El síndrome DRESS es una farmacodermia rara, grave y potencialmente mortal, con dos características muy importantes para su sospecha: la demora evocadora prolongada de 2 a 12 semanas, aunque puede ser menor en casos de reexposición⁸, y la lenta respuesta al tratamiento a pesar de la suspensión del fármaco causante.

Los fármacos implicados con mayor frecuencia se resumen en la Tabla 3^{6,8}. En nuestra serie de casos, el porcentaje de asociación a los anticonvulsivos fue el doble que en la literatura médica internacional (32% versus 64%)⁵.

La etiopatogenia es compleja, intervienen factores como reacción de hipersensibilidad retardada de tipo IVb, predisposición genética, respuesta anómala de linfocitos T y reactivación viral (herpes-6, herpes-7, citomegalovirus, Epstein-Barr). Otra teoría describe una incapacidad para desintoxicar los metabolitos de óxido de areno de los anticonvulsivos aromáticos^{6,9,10}.

Luego de la administración del medicamento por varias semanas, el cuadro clínico se inicia con fiebre y síntomas respiratorios; posteriormente, se desarrolla un exantema que suele comenzar en el tronco. También puede presentar vesículas, pústulas y petequias. El edema facial acompaña hasta en el 50% de los casos. Cabe destacar que el 92% de nuestros pacientes lo presentaron^{8,9,11}.

A nivel sistémico suelen estar implicados los sistemas linfático, hematológico y hepático, lo que se refleja en la clínica por malestar general, adenopatías, linfopenia o leucocitosis con eosinofilia (50-90%), linfocitos atípicos en el frotis de la sangre periférica (30-70%) y elevación de las transaminasas con predominio de la transaminasa glutámico pirúvica (TGP) y la fosfatasa alcalina hasta en el 80% de los casos^{9,12}. También otros órganos pueden verse afectados como el riñón (vinculado a menudo con el alopurinol como se evidenció en 2 pacientes de la serie) y el pulmón en un 20% (neumonitis y derrame pleural). La eosinofilia y la afectación hepática coinciden en porcentajes similares en nuestro estudio.

Existen publicaciones de compromiso orgánico de origen autoinmune tardío (después de 4 a 8 semanas) a nivel gastrointestinal, cardíaco, pancreático y tiroideo¹⁰⁻¹². Por lo tanto, es aconsejable el seguimiento prolongado de todos los pacientes y la disminución lenta de los corticosteroides para evitar recaídas y reducir las complicaciones autoinmunes de la reactivación viral.

El diagnóstico exige un interrogatorio exhaustivo que describa todos los fármacos recibidos en los últimos meses, y establecer con precisión el tiempo de consumo

y el inicio de los síntomas. Ante la sospecha de DRESS, se deben considerar cinco parámetros “claves”: el exantema morbiliforme, el edema facial, las linfadenopatías, la eosinofilia y la fiebre alta sin otro proceso infeccioso que la explique. Posteriormente, se sugiere aplicar un sistema de puntaje. Se han publicado diversos, como los criterios de Bocquet, el grupo japonés y el RegiSCAR, resumidos en la Tabla 1. En todos se usan parámetros clínicos y de laboratorio para identificar la probabilidad de un caso^{7,13,14}. Teniendo en cuenta que algunos puntos de los criterios son retrospectivos sugerimos, según nuestra experiencia, no demorar la conducta terapéutica ante la sospecha diagnóstica.

La histopatología en esta enfermedad no es patognomónica; se describieron numerosos patrones en una misma muestra y esto se considera orientativo del síndrome DRESS. En la experiencia presentada, en la mayoría de los pacientes se observó espongiosis, dermatitis de interfase e infiltrados inflamatorios perivasculares con predominio eosinofílico^{4,11}.

Los diagnósticos diferenciales más importantes se plantean con exantemas infecciosos, lupus cutáneo agudo, sífilis secundaria, síndromes hipereosinofílicos, linfomas, entre otras reacciones a fármacos^{5,8,11}. La mortalidad estimada es de 2-10% y se asocia con mayor frecuencia a la insuficiencia hepática grave^{11,15-16}. No se registraron muertes en nuestra serie de casos.

El principal tratamiento para el síndrome DRESS es la suspensión del fármaco sospechoso y de toda medicación no esencial, además de medidas sintomáticas generales. En cuanto a la terapia específica, en los casos leves sin compromiso mucoso ni falla orgánica significativa, se considera suficiente el uso de antihistamínicos y corticosteroides tópicos de alta potencia. Cuando existe afectación mucosa, sistémica o cutánea extensa, el tratamiento de primera línea es la meprednisona en dosis de 1-2 mg/kg/día o equivalente^{5,8}. En nuestra institución, los casos más graves presentaron una respuesta adecuada a los pulsos de metilprednisolona. Con evidencia limitada se describen otras opciones de tratamiento como la inmunoglobulina intravenosa, la plasmaféresis y la ciclosporina para los casos refractarios^{10,12,16}.

CONCLUSIONES

En la actualidad, no se cuenta con pruebas específicas para confirmar el diagnóstico de DRESS, por lo que los criterios propuestos por el grupo RegiSCAR continúan vigentes. Sin embargo, consideramos primordial no retrasar el tratamiento si existe una alta sospecha diagnóstica.

Se debe prestar especial atención al compromiso multiorgánico y a la disminución lenta de los corticosteroides para evitar las recaídas, y reducir la morbilidad y las complicaciones autoinmunes tardías.

Dada la falta de datos en Argentina, creemos importante iniciar un registro nacional para evaluar la situación en el país.

Destacamos en nuestra población datos superiores respecto de la literatura médica internacional en

cuanto al uso de los anticonvulsivos como fármacos vinculados al desarrollo de DRESS, la predominancia de presentación en las mujeres y el alto porcentaje de edema facial como signo clínico.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Italo Aloise, exjefe del Servicio de Dermatología del Hospital de Trauma y Emergencias Dr. Federico Abete y a la Dra. Sandra García, dermatopatóloga.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gómez M, Corrales T, Ugalde O. Síndrome de DRESS: abordaje diagnóstico y terapéutico. *Rev Med Sinergia*. 2019;4:60-72.
2. Saltzstein S, Ackerman L. Lymphadenopathy induced by anti-convulsant drugs and mimicking clinically pathologically malignant lymphomas. *Cancer*. 1959;12:164-182.
3. 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.
4. Descamps V, Rager S. Síndrome DRESS. *EMC Dermatología*. 2016;50:1-9.
5. Cabañas R, Ramírez E, Sendagorta E, Alamar R, et al. Spanish guidelines for diagnosis, management, treatment, and prevention of DRESS syndrome. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2020;30:229-253.
6. Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: Part I. Clinical perspectives. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68:693.e1-1.
7. Kardaun SH, Sidoroff A, Valeyrie L, Halevy S, et al. Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? *Br J Dermatol*. 2007;156:609-611.
8. Hidalgo I, La Forgia M, Noguera M, Papale R, et al. Guías de evaluación, diagnóstico y tratamiento de las reacciones adversas cutáneo mucosas graves más frecuentes. Grupo de trabajo de reacciones adversas a fármacos de la Sociedad Argentina de Dermatología. *Rev Soc Arg Dermatol*. 2020;1:21-28.
9. Laurence V, Obeid G, Revuz J. Reacciones a fármacos. En: Bolognia J, Shaffer J, Cerroni L. *Dermatología*. Madrid: Elsevier; 2019:348-374.
10. Echeverría M, Torres A, Riganti J, Mazzuocollo L. Reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS). *Dermatol Argent*. 2022;28:3-13.
11. Haur Y. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). En: Mockenhauy M, Corona R, ed. *UpToDate* 2022. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/drug-reaction-with-eosinophilia-and-systemicsymptoms-dress/print?search=DRESS&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1. [Consulta: 7 de septiembre 2022].
12. Shiohara T, Mizukawa Y. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DiHS)/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): An update in 2019. *Allergology international: official journal of the Japanese Society of Allergology* 2019;68:301-308.
13. Fernández M, Ramírez A, Guerrero I, López. A. Síndrome DRESS. *Dermatol Rev Mex*. 2018;62:522-528.
14. Ocampo J, Ocampo S, Martínez J, Barbosa L, et al. Reacción por drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome de DRESS). Estudio retrospectivo de nueve casos. *Rev Med Chile*. 2015;143:577-583.
15. Lin IC, Yang HC, Strong C, Yang CW, et al. Liver injury in patients with DRESS: A clinical study of 72 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72:984-991.
16. Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: Part II. Management and therapeutics. *J Am Acad Dermatol*. 2013; 68:718-720.