

## SÍNDROME POR REACCIÓN A DROGAS CON EOSINOFILIA Y SÍNTOMAS SISTÉMICOS [DRESS]

**REVISTA ARGENTINA DE MEDICINA**

ISSN 1515-3460

Buenos Aires

Milione H, Anchorena M, Centeno P, Correger E. Síndrome por reacción a drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos [DRESS]. *Rev Arg Med* 2019;7(1):56-60

### DRUG REACTION WITH EOSINOPHILIA AND SYSTEMIC SYMPTOMS [DRESS] SYNDROME

Hugo Milione, Matías Anchorena, Pablo Centeno, Enrique Correger

Recibido: 10 de noviembre de 2018.

Aceptado: 10 de diciembre de 2018.

Hospital de Alta Complejidad Cuenca Alta S.A.M.I.C., Cañuelas, provincia de Buenos Aires.

#### RESUMEN

El síndrome DRESS (por sus siglas en inglés de *drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*) es una reacción grave de hipersensibilidad a diferentes fármacos, entre los que podemos mencionar los anticonvulsivos, sulfonamidas y algunos fármacos antivirales. Diagnosticar el DRESS es un reto debido a la diversidad de erupciones cutáneas y órganos involucrados y a su mortalidad.

**PALABRAS CLAVE.** Síndrome DRESS, hipersensibilidad a drogas, erupción cutánea por drogas, reacciones adversas cutáneas, eosinofilia.

#### ABSTRACT

The DRESS (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) syndrome is a severe reaction of hypersensitivity to different drugs, usually caused by anticonvulsants, sulfonamides and some antiviral drugs, among others. Diagnosing DRESS is a challenge due to the diversity of skin rashes and organs involved and to their mortality.

**KEY WORDS.** DRESS syndrome, drug hypersensitivity, drug rash, adverse skin reactions, eosinophilia.

Los autores manifiestan no poseer conflictos de intereses.

#### AUTOR PARA CORRESPONDENCIA

Hugo Milione. Ruta Prov. 6, Km 92,5. Municipio de Cañuelas, Argentina. Provincia de Buenos Aires, Argentina. Tel.: 011 5273 4700/4705. Correo electrónico: hmilione@intramed.net.

## Introducción

El síndrome DRESS (por sus siglas en inglés de *drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*) es un tipo de farmacodermia o erupción cutánea severa, también conocida como hipersensibilidad inducida por fármacos o síndrome de hipersensibilidad multiorgánica retardada. En 1959, Saltzstein y Ackerman comunicaron reacciones adversas cutáneas a fármacos anticonvulsivos que se distinguían por fiebre, eosinofilia, linfadenopatía y, en ocasiones, hepatoesplenomegalia (1). Posteriormente, Bocquet y colaboradores definieron y caracterizaron esta enfermedad y la nombraron “síndrome DRESS” (2) basándose en la observación de Callot y colegas que, en 1996, informaron sobre una serie de 24 pacientes (3). El DRESS es un tipo de **farmacodermia o erupción cutánea severa**, como también lo son el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica (1). La tasa de mortalidad (especialmente cuando se ven afectados varios

órganos y sistemas) es superior al 10% (4,5), de allí la importancia de su reconocimiento temprano y del tratamiento.

## Presentación del caso

Una paciente de 25 años con antecedente de epilepsia desde la infancia, tratada con ácido valproico 800 mg/día, a quien, ante la presencia de un estado de epilepsia con ausencias reiteradas, se le suspendió el ácido valproico y se reemplazó por fenobarbital. Una semana después de iniciar el tratamiento, presentó erupción maculopapular generalizada (Figuras 1 y 2) y descamativa en cara, cuero cabelludo y plantas de los pies (Figuras 3 y 4). Luego tuvo fiebre (38,5° C en varias oportunidades), mialgias y artralgias. En ningún momento abandonó la medicación.

Los resultados de los exámenes de laboratorio tomados al ingreso se muestran en la Tabla 1.

**TABLA 1. RESULTADOS DE LABORATORIO DE INGRESO**

Hematocrito	Hemoglobina	Glóbulos blancos	Fórmula	Plaquetas	Bilirrubina T	Bilirrubina D	Transaminasas GOT	Transaminasas GPT	Andrógenos libres	Urea	Lactato deshidrogenasa	Creatinina
30	9,9	24.000	6% eosinófilos 4% linfoplas-mocitos	15.600 que progresan a 104.000	0,5	0,4	207	130	110	15	667	0,6



Figura 1.



Figura 2.

La radiografía de tórax fue normal. Los hemocultivos y el urocultivo fueron negativos. Teniendo en cuenta el antecedente de cambio de medicación con el inmediato inicio del cuadro dermatológico, sumado a los resultados del laboratorio, se interpreta el cuadro como DRESS y se inicia tratamiento con corticoides y antihistamínicos, y se toman medidas de aislamiento y para confort de la piel.

## Discusión

La introducción de nuevos fármacos condujo a una amplia gama de reacciones sistémicas y cutáneas. A partir de la utilización de hidantoína en la década de 1940, surgieron informes de cuadros de linfadenopatía cuyas biopsias informaban infiltración linfomatosa, denominados “seudolinfoma inducido por fármacos” (6). Luego, la introducción de otro anticonvulsivante, la carbamazepina, provocó una reacción que consiste en erupción cutánea, fiebre y linfadenopatías; a esta reacción se la denominó “síndrome de hipersensibilidad a los anticonvulsivantes” (7). Poco después, se observaron múltiples fármacos con un rango similar de manifestaciones. En este grupo se encuentra el fenobarbital. (De ahí el término hipersensibilidad inducida por medicamentos [DIHS, por sus siglas en inglés], también conocida como síndrome de hipersensibilidad [HSS, en inglés]).

La fisiopatogenia del DRESS no está del todo clara, pero aparentemente intervendrían los siguientes mecanismos:

1. Una deficiencia genética de enzimas desintoxicantes que conduce a una acumulación de metabolitos de las drogas involucradas; estos metabolitos se unen de manera covalente a macromoléculas celulares que causan la muerte celular o bien actúan como inductor de un mecanismo inmunológico secundario. De esta manera se produciría una activación eosinofílica, así como la activación de la cascada inflamatoria por la liberación de interleucina-5 de las células T específicas del fármaco (8).
2. Una asociación entre el antígeno leucocitario humano (HLA, por su sigla en inglés) y la hipersensibilidad a la droga. Por ejemplo, la asociación entre el HLA-B\*1502 y la carbamazepina induce el síndrome de Steven Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET) (9); lo mismo sucede con la asociación entre el HLA-B\*1508 y el Allopurinol (10).
3. Una posible interacción virus-fármaco asociada a la reactivación del virus. Este fenómeno ha sido observado para los virus del herpes y el de Epstein-Barr (VEBV) (11). Las manifestaciones clínicas parecerían ser el resultado de una expansión tanto de virus específicos como de células T inespecíficas. De hecho, células T específicas han sido aisladas de la sangre y la piel de los pacientes con síndrome DRESS inducido por lamotrigina y carbamazepina (12).



Figura 3.



Figura 4.

Las manifestaciones clínicas del DRESS suelen aparecer de 2 a 8 semanas después de la ingesta del fármaco desencadenante. El diagnóstico es principalmente clínico y hay que tener en cuenta el período de latencia, la diversidad de los síntomas y la exclusión de condiciones similares no inducidas por drogas. Los síntomas de presentación más frecuentes son las manifestaciones en la piel-erupción cutánea, compromiso hepático, hipereosinofilia y linfadenopatía.

Se han desarrollado y utilizado múltiples criterios para estandarizar el diagnóstico y tratamiento del DRESS aunque con éxito limitado. El grupo RegiSCAR sugiere algunos criterios para indicar la hospitalización y diagnóstico del síndrome DRESS en los pacientes con *rash* asociado a ingesta de drogas (13). Los criterios diagnósticos se listan en la Tabla 2.

**TABLA 2. CRITERIOS SEGÚN REGISCAR PARA EL DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME DRESS**

Hospitalización
Reacción de la que se sospecha que está relacionada con la droga
Erupción aguda
Fiebre >38° C*
Ganglios linfáticos agrandados en un mínimo de 2 sitios*
Participación de al menos 1 órgano interno*
Anomalías en el recuento sanguíneo*
Linfocitos por encima o por debajo de los límites normales
Eosinófilos por encima de los límites de laboratorio
Plaquetas por debajo de los límites del laboratorio

**Se requieren tres de los cuatro criterios con asterisco (\*) para realizar el diagnóstico.**

Shiojara y colaboradores (14) sugieren otros criterios diagnósticos a partir de la inclusión de la activación del virus del herpes humano 6, VHH-6 (Tabla 3).

**TABLA 3. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS SEGÚN SHIOJARA Y COLABORADORES**

1. Erupción maculopapular en desarrollo >3 semanas después de comenzar con la droga
2. Síntomas clínicos prolongados 2 semanas después de la interrupción del tratamiento con la droga sospechosa
3. Fiebre >38° C
4. Anormalidad en enzimas hepáticas (alanina aminotransferasa >100 U/l)
5. Anormalidad de los leucocitos
6. Leucocitosis (>11 x 10 <sup>9</sup> /l)
7. Linfocitosis atípica (>5%)
8. Eosinofilia (>1,5 x 10 <sup>9</sup> /l)
9. Linfadenopatía
10. Reactivación del herpes del virus humano 6

El diagnóstico se confirma por la presencia de siete criterios.

La paciente del caso presentado cumplía ambos criterios diagnósticos, si bien en el caso de la linfocitosis atípica, el porcentaje hallado fue de 4% en lugar de >5%, según definen los japoneses.

La mayoría de los pacientes se recuperan completamente después de la retirada del fármaco y la terapia adecuada. Sin embargo, algunos pacientes con síndrome DRESS sufren complicaciones crónicas y aproximadamente el 10% muere, principalmente por compromiso de órganos viscerales.

En cuanto al tratamiento y la evolución, es fundamental el rápido reconocimiento y la suspensión de la droga causante. De hecho, se ha informado que la mayoría de los pacientes se recuperan completamente después de la retirada del fármaco y la terapia adecuada: cuanto antes se retira el fármaco, mejor es el pronóstico (15). Sin embargo, algunos pacientes con síndrome DRESS sufren complicaciones crónicas y aproximadamente el 10% muere, principalmente por compromiso de órganos viscerales (16). El tratamiento es en gran parte de apoyo y sintomático; los corticoesteroides sistémicos son considerados el tratamiento de elección; no obstante, la evidencia con respecto a su vía de aplicación y efectividad es escasa (17). En los casos en que los esteroides sistémicos están contraindicados, cuando hay una respuesta inadecuada a los esteroides o cuando un curso prolongado de esteroides no es ideal, se pueden considerar terapias alternativas. Se ha informado que la ciclosporina es una terapia inmunosupresora alternativa exitosa pero sólo unos pocos casos se han reportado en la literatura (18-20). [RAM](#)

## Referencias bibliográficas

1. Walsh SA, Creamer D. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a clinical update and review of current thinking. *Clinical and Experimental Dermatology* 2011;36:6-11
2. Bocquet H, Boagot M, Roujeau JC. Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms: DRESS). *Semin Cutan Med Surg* 1996;15:250-7
3. Callot V, Roujeau JC, Bagot M, et al. Drug-induced pseudolymphoma and hypersensitivity syndrome. Two different clinical entities. *Arch Dermatol* 1996;132: 1315-21
4. Eshki M, Allanore L, Musette P, et al. Twelve-year analysis of severe cases of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: a cause of unpredictable multiorgan failure. *Arch Dermatol* 2009;145:67-72
5. Chiou CC, Yang LC, Hung SI, et al. Clinicopathological features and prognosis of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms: a study of 30 cases in Taiwan. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22:1044-9
6. Saltzstein SL, Ackerman LV. Lymphadenopathy induced by anticonvulsant drugs and mimicking clinically pathologically malignant lymphomas. *Cancer* 1959;12:164-182
7. Vittorio CC, Muglia JJ. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. *Arch Intern Med* 1995;155:2285-90
8. Choquet-Kastylevsky G, Intrator L, Chenal C, et al. Increased levels of interleukin 5 are associated with the generation of eosinophilia in drug-induced hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol* 1998;139:1026-32
9. Chung WH, Hung SI, Hong HS, et al. Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature* 2004;428:486
10. Hung SI, Chung WH, Liou LB, et al. HLA-B\*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:4134-9
11. Kano Y, Shiohara T. Sequential reactivation of herpesvirus in drug-induced hypersensitivity syndrome. *Acta Derm Venereol* 2004;84:484-5
12. Naisbitt DJ, Britschgi M, Wong G, et al. Hypersensitivity reactions to carbamazepine: characterization of the specificity, phenotype, and cytokine profile of drug-specific T cell clones. *Mol Pharmacol* 2003;63:732-41
13. Eshki M, Allanore L, Musette P, et al. Twelve-year analysis of severe cases of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: a cause of unpredictable multiorgan failure. *Arch Dermatol* 2009;145:67-72.
14. Shiohara T, Iijima M, Ikezawa Z, Hashimoto K. The diagnosis of a DRESS syndrome has been sufficiently established on the basis of typical clinical features and viral reactivations. *Br J Dermatol* 2007;156:1083-4
15. Garcia-Doval I, LeCleach L, Bocquet H, et al. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: does early withdrawal of causative drugs decrease the risk of death? *Arch Dermatol* 2000;136:3237
16. Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. Síndrome de DRESS: Parte II. Gestión y terapéutica. *J Am Acad Dermatol* 2013;68(5): 709.e1-9; cuestionario 718-20
17. Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med* 1994;331:1272-85
18. Zuliani E, Zwahlen H, Gilliet F, Marone C. Vancomycin-induced hypersensitivity reaction with acute renal failure: resolution following cyclosporine treatment. *Clin Nephrol* 2005;64:155-8
19. Harman KE, Morris SD, Higgins EM. Persistent anticonvulsant hypersensitivity syndrome responding to ciclosporin. *Clin Exp Dermatol* 2003;28:364-5
20. Kuschel SL, Reedy MS. Cyclosporine treatment of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome: a case report and brief review of the literature. *Pract Dermatol* 2018;2018:41-43