

Síndrome de DRESS

DRESS Syndrome

Paula Felgueiras, Emilia Guerreiro, Énio Pereira, Raquel López

Servicio de Medicina Interna. ULSAM- Hospital Santa Luzia. Viana do Castelo

Resumen

El Síndrome de DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) es una reacción alérgica a fármacos caracterizada por fiebre, rash cutáneo, linfadenopatías y afectación de órganos internos, que por tener una presentación tardía se confunde muchas veces con procesos infecciosos u otros cuadros clínicos, pudiendo de este modo no ser reconocida y tratada a tiempo.

Palabras clave: Síndrome de DRESS; Alergia a fármaco; Rash cutáneo

Introducción

El síndrome de DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) es una entidad rara, caracterizada habitualmente por exantema, alteraciones de la función hepática, eosinofilia y síntomas sistémicos. Puede surgir después de un tratamiento farmacológico, persistiendo en ocasiones durante semanas o meses tras su supresión.^{1,2,3,4}

Caso Clínico

Mujer de 28 años que acudió al servicio de urgencias (SU) por un cuadro clínico constituido por rash cutáneo exuberante, fiebre (t^a axilar: 39,5°C), mialgias y astenia de dos días de evolución. La paciente negaba antecedentes patológicos y medicación crónica, pero las dos semanas anteriores a la admisión en el SU, había recibido tratamiento con trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) por una pielonefritis aguda.

A la admisión en el SU presentaba un exantema maculopapular generalizado, que no afectaba a palmas de las manos y plantas de los pies (Figuras 1 y 2); se acompañaba de edema de la cara, principalmente periorbitario, adenopatías submandibulares bilaterales de aproximadamente 2 cm de diámetro y fiebre. Estaba eupneica y hemodinámicamente estable, sin otras alteraciones a destacar en el examen físico.

En el hemograma destacaba anemia normocítica y normocrómica (hemoglobina 10,9 g/dl) y leucocitosis (14.380x10⁹/L, recuento diferencial neutrófilos- 51% / 7.300x10⁹/L, eosinófilos- 14% / 2.013x10⁹/L, linfocitos- 30% / 4.314x10⁹/L y monocitos- 5% / 719x10⁹/L); el frotis sanguíneo mostró linfocitos atípicos. En el estudio de coagulación presentaba INR de 1,4 y tasa de protrombina de 63%.

En la bioquímica presentaba elevación de las enzimas hepáticas, aproximadamente el triple del valor normal (AST 122 UI/L, normal: 8-35 UI/L, ALT 275 UI/L, normal: 7-45 UI/L), con asimismo elevación de LDH (1106 UI/L, normal: 110-295 UI/L) y Proteína C reactiva de 14,3 mg/dl. La función renal y el sedimento urinario eran normales.

Abstract

DRESS syndrome (Drug Rash With Eosinophilia and Systemic Symptoms) is a type of an allergic reaction to drugs characterised by fever, rash, lymphadenopathy and involvement of internal organs, that by having a late presentation, it is often confused with infectious processes or other clinical conditions and thus not recognized and treated earlier.

Keywords: DRESS Syndrome; Drug Allergy; Skin rash

Las serologías víricas (Epstein Barr, Citomegalovirus, VHB, VHC e VIH) y la reacción de Paul Bunnell fueron negativas. Los hemocultivos no mostraron crecimiento.

Se realizó una radiografía de tórax que fue normal, y una ecografía abdominal que reveló leve esplenomegalia homogénea, sin otras alteraciones.

En base a la clínica, al resultado de las pruebas complementarias, a la ausencia de foco infeccioso y exclusión de infección viral, se consideró que la hipótesis diagnóstica más probable era una reacción de hipersensibilidad al TMP-SMX. Debido a la gravedad del cuadro clínico, la paciente fue ingresada en el Servicio de Medicina Interna, recibiendo tratamiento con prednisolona a dosis de 1mg/kg/día, hidroxicina y paracetamol. Posteriormente, tras comprobarse estabilización clínica y analítica, recibió el alta continuando tratamiento con prednisolona 60 mg/día, con reducción de la dosis a las cuatro semanas.

Se confirmó la apirexia después de cinco días de corticoterapia y mejoría progresiva de las lesiones cutáneas, con regresión completa al final de dos semanas. Hubo normalización analítica a la tercera semana de tratamiento con corticoides. En la actualidad está asintomática y es seguida en consulta de Inmunología.

Discusión

La fisiopatología y etiología del síndrome de DRESS aún no están esclarecidas, pero se cree que puede existir un fenómeno inmunológico implicado en su origen, que supone la liberación de citocinas por los linfocitos T y la activación de los macrófagos^{1,2}. Algunos estudios sugieren que existe un mayor riesgo de hipersensibilidad a las sulfonamidas en los individuos acetiladores lentos y con susceptibilidad aumentada de los linfocitos a metabolitos reactivos de la hidroxilamina¹, otros estudios asocian la infección activa por el herpes virus 6 (sea primo-infección o reactivación) al DRESS.¹

Figuras 1 y 2: Rash cutáneo generalizado



Los fármacos implicados con mayor frecuencia en este tipo de reacción son los anticonvulsivantes aromáticos (carbamazepina, fenitoína y fenobarbital) y las sulfonamidas (antibióticos sulfamidas, dapsona, sulfasalazina, salazopirina).^{1,3,6,11,13}

Los síntomas aparecen habitualmente entre dos a seis semanas después de la primera exposición al fármaco^{1,4} y son habitualmente: fiebre (t° axilar de 39 a 41°C), exantema cutáneo maculopapular morbiliforme, (pudiendo surgir áreas de edema de la dermis con infiltración cutánea) y afectación sistémica.^{1,3} La cara, tronco y extremidades son los primeros lugares en ser afectados, pudiendo ocurrir eritrodermia. Un signo clínico importante para el diagnóstico es el edema facial, principalmente en la región periorbitaria. El cuadro clínico es acompañado de síntomas generales y puede ocurrir linfadenopatía en cerca del 75% de los casos¹.

Las manifestaciones sistémicas pueden afectar varios órganos; en el hígado, el más frecuentemente afectado se puede encontrar desde alteraciones de las transaminasas hasta hepatitis fulminante. En el riñón, nefropatía túbulo intersticial asociada a elevación de la creatinina, pudiendo evolucionar a insuficiencia renal aguda. En el pulmón puede producir neumonitis intersticial, en el corazón miocarditis y pericarditis. Otras manifestaciones menos frecuentes son síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética, artritis, miositis o pancreatitis.^{1,3}

El diagnóstico se establece por la clínica y pruebas de laboratorio. Los criterios diagnósticos son: 1- sospecha de reacción medicamentosa, 2- eosinofilia $\geq 1,5 \times 10^9/L$ y/o linfocitos atípicos en sangre periférica, 3- Afectación de dos o más órganos internos (incluyendo la piel), siendo necesario la presencia de los tres.^{1,6,7,12}

La histología de las lesiones cutáneas presentes en el DRESS no es específica^{1,8} y muestra habitualmente un infiltrado inflamatorio linfocitario con edema de la dermis y en ocasiones puede identificarse la presencia de eosinófilos^{1,8}.

Es importante para el diagnóstico de DRESS excluir las hepatitis víricas, e infección por el virus de Epstein Barr, citomegalovirus, parvovirus B19 y virus de inmunodeficiencia humana.^{1-4,8} También tiene que ser descartado el Lupus eritematoso inducido por drogas, el síndrome hipereosinófilico, la enfermedad de Kawasaki, el pseudolinfoma medicamentoso, linfoma angioinmunoblástico y el síndrome del shock tóxico.^{6,8-10,14,15}

Debe hacerse diagnóstico diferencial con el síndrome de Stevens-Johnson y con la necrólisis epidérmica tóxica. Ambos síndromes cursan con pequeñas vesículas y desprendimiento de la piel (lo que no ocurre en el DRESS) y no hay eosinofilia y/ o linfocitos atípicos en sangre periférica.

El tratamiento comienza por suspender el fármaco implicado. Los corticoides parecen reducir los síntomas de la reacción de hipersensibilidad, debido a que están asociados a la inhibición del efecto de la IL-5 en la acumulación de los eosinófilos.⁹ Aunque no existen estudios aleatorizados sobre el tratamiento con corticoides, existen algunas publicaciones de casos que muestran que su uso parece mejorar los síntomas.^{1,3,9} Según algunos autores, las lesiones cutáneas responden bien al tratamiento con corticoides tópicos, reservando la corticoterapia sistémica para las situaciones de afectación sistémica (se preconiza prednisolona 0,5-1 mg/kg/día, con reducción de la dosis a las cuatro semanas). Está descrita la posibilidad de recidiva del síndrome cuando se reduce o suspende la corticoterapia precozmente.^{1,3} La mortalidad puede llegar al 10%, falleciendo la mayoría de estos pacientes por insuficiencia hepática.^{1,5,7,9}

En nuestro caso se concluyó en base a la clínica, la afectación multiorgánica, a las alteraciones analíticas y a la relación temporal entre el inicio del tratamiento antibiótico, la aparición y la duración de los síntomas, que se trata de un Síndrome de DRESS inducido por TMP-SMX. Los autores consideran este caso de interés clínico debido a la importancia de su diagnóstico y tratamiento precoz, una vez que está asociada a una mortalidad significativa.

Bibliografía

1. Lobo I, Ferreira M, Velho G. Et al, Erupção a fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos (Síndrome de Dress), Acta Med Port 2008; 21:367-372
2. Schnetzke U, Bossert T, Scholl S, et al, Drug-induced lymphadenopathy with eosinophilia and renal failure mimicking lymphoma disease: dramatic onset of Dress syndrome associated with antibiotic treatment. Ann Hematol, 2011; 90: 1353-5
3. Chen YC, Chiu HC, Chu CY. Drug Reaction with eosinophilia and Systemic symptoms. Arch Dermatol 2010; 146: 1373-9
4. Mardivir L, Valeyrie-Allanore L, Branlant-Redon E, et al. Amoxicillin –induced flare in patients with Dress (Drug Reaction with eosinophilia and systemic symptoms): report of seven cases and demonstration of a direct effect of amoxicillin on Human Herpesvirus 6 replication *in vitro*. Eur J Dermatol 2010; 20: 68-73
5. Walsh S, Creamer D. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a clinical update review of current thinking. Clinical and Experimental Dermatology, 2011; 36: 6-11
6. Kano Y, Shiohara T. The variable clinical picture of Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome /Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms in relation to the eliciting drug. Immunol Allergy Clin North Am 2009; 29: 481-501
7. Syn WK, Naisbitt D, Holt A, Multimer DJ. Carbamazepine-induced acute liver failure as part of the DRESS syndrome. Int J Clin Pract 2005; 59: 988-991
8. Begon E, Roujeau JC. Syndrome d'hipersensibilité médicamenteuse ou DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms). Ann Dermatol Venereol 2004; 131: 293-7
9. Tas S, Simonart T. Management of Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS Syndrome): An Update. Dermatology 2003; 206: 353-356
10. Phillips E, Chung W, Mockenhaupt M, et al. Drug hypersensitivity: Pharmacogenetics and clinical syndromes. J Allergy Clin Immunol 2011; 127: S60-6
11. Keohane C, Bacon C, Moran B, et al. Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome induced by cidofovir. Pediatric Transplantation, 2011; 15: 121
12. Bocquet H, Bagot M, Roujeau J. Drug-Induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (Drug Rash With Eosinophilia and Systemic Symptoms: DRESS), Semin Cutan Med Surg 1996; 15: 250-7
13. Fleming P, Marik PE. The Dress Syndrome: The Great Clinical Mimicker. Pharmacotherapy. 2011; 31: 332
14. Jeung YJ, Lee JY, Oh MJ, et al. Comparison of the causes and clinical features of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms and stevens-johnson syndrome. Allergy Asthma Immunol Res. 2010; 2: 123-6
15. Aquino RT, Vergueiro CS, Magliari ME, et al. Sulfasalazine-induced DRESS syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms). Sao Paulo Med J. 2008; 126: 225-6