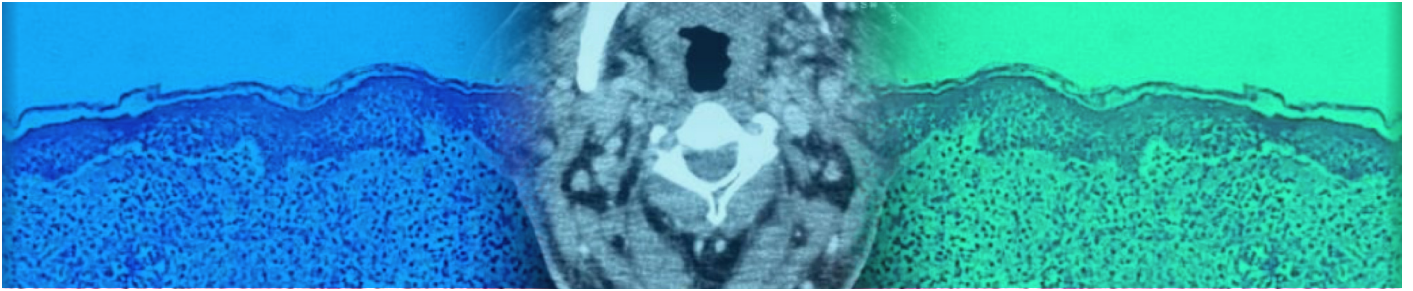


Reporte de caso



Síndrome de DRESS (Reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos)

DRESS syndrome (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms)

Johanna Pacheco Arias¹; Fredy Martínez Abad²;
Alicia Costa Torres³; Javier Vivanco Cruz⁴

Fecha recepción: 09-06-2023

Fecha aceptación: 09-07-2023

Fecha publicación: 31-08-2023

¹ Médico General, Hospital Manuel Ygnacio Monteros, Loja, Ecuador

² Interno rotativo de medicina, Hospital Manuel Ygnacio Monteros, Loja, Ecuador

³ Hematóloga, Hospital Manuel Ygnacio Monteros, Loja, Ecuador

⁴ Médico Internista, Hospital Manuel Ygnacio Monteros, Loja, Ecuador

RESUMEN

El síndrome de DRESS es una toxicodermia grave, infrecuente, descrito por primera vez en 1959 por Sidney Saltzstein; su incidencia va de 1 en 1.000 hasta uno en 10.000 personas con exposiciones a medicamentos, y es más frecuente en hombres que en mujeres. El cuadro clínico se inicia en un promedio de 3.9 ± 2.6 semanas después de haber administrado el fármaco responsable; los medicamentos más relacionados con el síndrome son los anticonvulsivos y los aromáticos (Pedrasas,2020,p 214-215), sin embargo, otros fármacos, como la sulfasalazina e hidroxiclороquina, pueden cumplir un papel importante en el desarrollo de esta patología⁽¹⁾. Se caracteriza por ser una reacción farmacológica con eosinofilia, síntomas sistémicos y afectación multiorgánica⁽²⁾, cuya mortalidad aproximada es del 10%⁽³⁾. Se presenta caso de paciente de 67 años con antecedente de artritis reumatoide de reciente diagnóstico, inicia tratamiento farmacológico múltiple, posterior a lo cual presenta lesiones dérmicas agravadas progresivamente con glándulas parótidas aumentadas de tamaño, dolorosas a la palpación, adenomegalias cervicales, esplenomegalia 2 cm debajo del reborde costal y en piel: se evidencian lesiones eritematosas-violáceas generalizadas. Se complementa estudios, se establece diagnóstico y manejo de soporte con favorable evolución.

PALABRAS CLAVE:

Síndrome de DRESS, toxicodermia, eritrodermia, efectos adversos de fármacos.

1.  ORCID: 0009-0001-7861-0015

2.  ORCID: 0009-0009-7369-3286

3.  ORCID: 0009-0002-3429-8514

4.  ORCID: 0000-0002-1393-0464

ABSTRACT

DRESS syndrome is a severe toxicoderma, infrequent, first described in 1959 by Sidney Saltzstein, whose incidence ranges from 1 in 1,000 to one in 10,000 people with exposures to drugs, being more frequent in men than in women, its onset occurs in an average of 3.9 ± 2.6 weeks after having administered the responsible drug, the drugs most related to the syndrome are anticonvulsants and aromatics (Pedrasas, 2020, p 214-215), however other drugs such as sulfasalazine and hydroxychloroquine may play an important role in the development of this pathology⁽¹⁾. It is characterized as a pharmacological reaction with eosinophilia, systemic symptoms and multiorgan involvement⁽²⁾, with an approximate mortality of 10%⁽³⁾. We present the case of a 67-year-old patient with a history of recently diagnosed rheumatoid arthritis, who started multiple pharmacological treatment, after which she presented progressively aggravated dermal lesions with enlarged parotid glands, painful on palpation, cervical adenomegaly, splenomegaly 2 cm below the costal ridge and skin: generalized erythematous-violaceous lesions were evidenced, studies were complemented, diagnosis was established and supportive management with favorable evolution was established.

KEYWORDS:

DRESS syndrome, toxicoderma, erythroderma, adverse drug effects.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) es una reacción adversa severa inducida por fármacos⁽⁴⁾, fue descrita por primera vez en 1959 por Sidney Saltzstein, quien utilizó el término “linfoma inducido por medicamentos”⁽⁵⁾.

Los hallazgos clínicos característicos incluyen un *rash* eritematoso o maculopapular, generalmente pruriginoso, que evoluciona a eritrodermia con descamación, asociado a edema facial, fiebre y múltiples linfadenopatías; asimismo, hay afectación de uno o más órganos.

La patogénesis del síndrome de DRESS no está bien definida, aunque existen múltiples hipótesis, como, por ejemplo, que es la deficiencia genética de enzimas encargadas de metabolizar ciertas drogas, lo cual lleva a su acumulación en el organismo y activa una cascada inflamatoria mediada por IL-5 y eosinofilia. Algunas teorías asocian al síndrome con el HLA o posibles interacciones virales con dichas drogas, que crean una respuesta mediada por células T. En relación con eso, al menos 44 drogas se han visto asociadas con el síndrome de DRESS, principalmente los anticonvulsivantes aromáticos, que incluyen fenitoína, carbamazepina y fenobarbital, además de las sulfonamidas, lamotrigina, fluoxetina, metronidazol, así como algunos antirretrovirales⁽⁶⁻⁷⁾. Otros fármacos con alto riesgo de desarrollo de DRESS son el alopurinol, la sulfasalazina y la minociclina, ranelato de estroncio y la dapsona, seguidos con menos frecuencia de la leflunomida, hidroxycloquina, fármacos antiinfla-

matorios no esteroideos, febuxostat, bosentán y solcitinib⁽¹⁾, cuyo diagnóstico y tratamiento son problemáticos.

El síndrome de DRESS requiere manejo multidisciplinario. Es por ello que la correcta identificación del fármaco responsable es fundamental para garantizar futuras opciones terapéuticas seguras para el paciente⁽²⁾.

Se presenta el siguiente caso debido a su rareza en nuestro medio clínico, y con el objetivo de ilustrar algunas manifestaciones poco comunes y medicamentos poco asociados al desarrollo del síndrome.

CASO CLÍNICO

Paciente de 67 años, con antecedente de artritis reumatoide de reciente diagnóstico, inicia tratamiento con núcleo forte, cochicina, deflazacort, hidroxycloquina, sulfasalazina, se disminuye la dosis a las tres semanas de su inicio, luego de la evidencia de rash cutáneo generalizado, más alzas térmicas, y al tratamiento se le añade amitriptilina y un pulso de corticoide; sin embargo, el cuadro no cede y se exacerba acompañándose de malestar general, prurito, diaforesis, adinamia y disfagia.

En primer lugar, acude a clínica particular donde sospechan cuadro séptico y recibe tratamiento con meropenem, vancomicina y norepinefrina. Luego asiste a esta casa de salud, con empeoramiento de cuadro cutáneo y estado general. Al examen físico: paciente orientado en tiempo y persona. TA: 90/58 PAM 63, FC: 80 l.p.m FR: 18 r.p.m, T° 36,8. Cuello: glándulas parótidas aumentadas

de tamaño, dolorosas a la palpación, adenomegalias cervicales, esplenomegalia 2 cm debajo del reborde costal, y en piel se evidencian lesiones eritematosas-violáceas generalizadas y presencia de ampollas en cara interna de brazo derecho (imagen 1). Se realizan exámenes complementarios (tabla 1), donde se evidencia leucocitosis, neutrofilia, linfocitosis, eosinofilia, anemia normocítica normocrómica, reactantes inflamatorios elevados, hepatograma alterada, LDH elevada. En frotis de sangre periférica, llama la atención presencia de linfocitos atípicos y células inmaduras compatibles con blastos (imagen 2).

Adicionalmente, se realiza tomografía de cuello, tórax, abdomen y pelvis donde se evidencia aumento difuso de glándulas parótidas y submaxilares, colección de 7 mm en amígdala palatina derecha, adenomegalias cervica-

les y axilares bilaterales menores a 2 cm, bazo 152 mm (imagen 3). También se hace biopsia de piel donde se informa epidermis con acantosis, hiperqueratosis, moderada espongirosis y exocitosis de elementos inflamatorios de los linfocitos, PMNS, linfocitos; en la dermis, infiltrado inflamatorio linfocitario difuso, acompañado de eosinófilos, edema y exocitosis de los PMNS, linfocitos dispersos (imagen 4).

Al sospechar reacción medicamentosa, se inició tratamiento de soporte y suspensión de medicación reumatológica. Se plantearon diagnósticos diferenciales: Infecciosos, síndrome de DRESS, trastorno linfoproliferativo agudo. Se realiza citometría de flujo sangre periférica (ante la negativa de paciente para realizar aspirado de médula ósea), misma que informa 23% de blastos con fenotipo linfoide (tabla 2). Se evidencia evolución favorable de manifestaciones dérmicas y sistémicas con uso de corticoides tópicos y orales; se evidencia mejoría absoluta de los valores de laboratorio (imagen 5 y tabla 1).

Se concluye como diagnóstico síndrome de Dress y leucemia linfoblástica aguda, para lo cual se realiza citometría de médula ósea, que da como resultado negativo para enfermedad linfoproliferativa (tabla 3). Se mantiene conducta expectante frente a actualización de estudio.

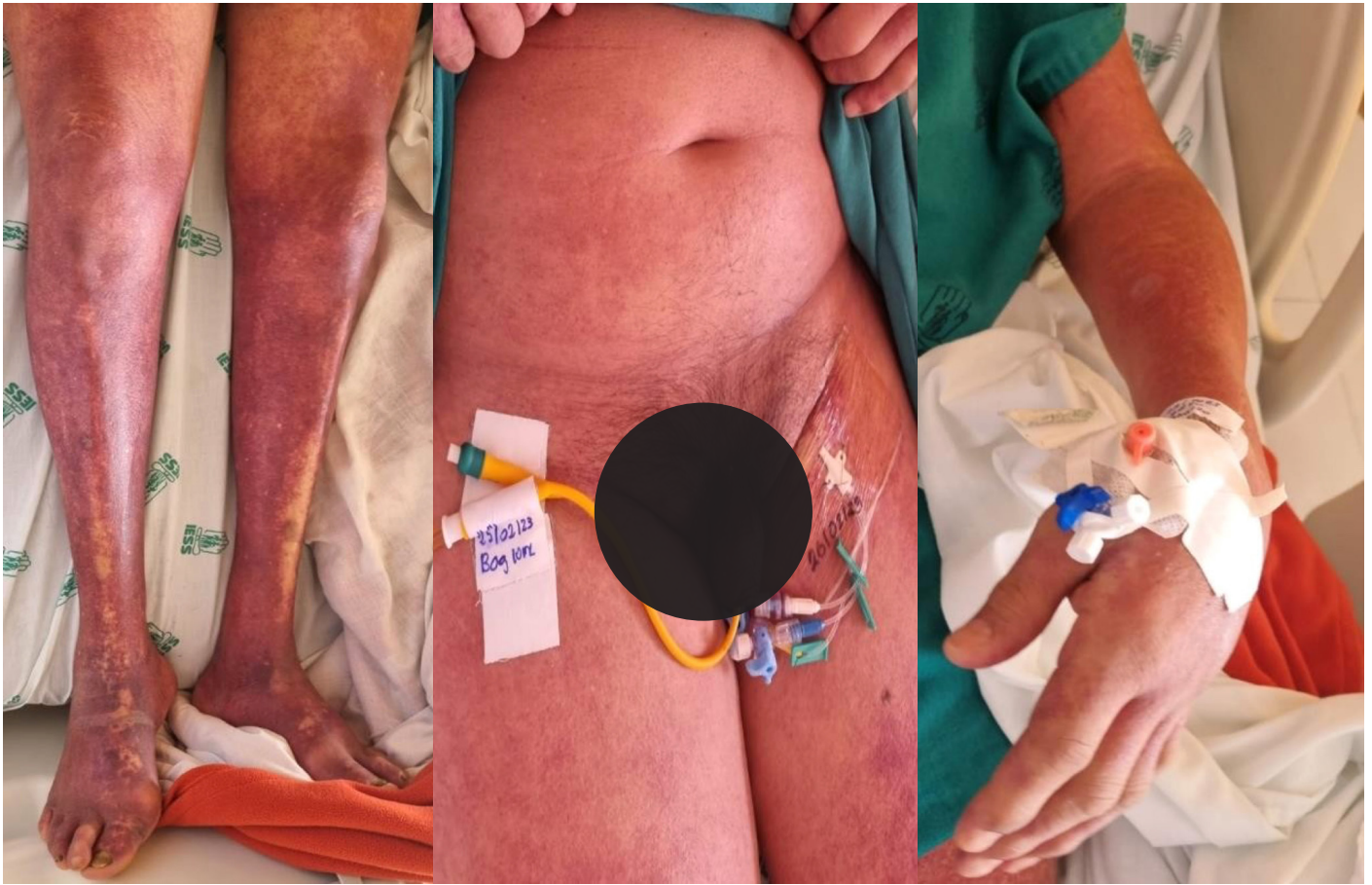
Tabla 1. Analítica comparativa ingreso/egreso

Exámenes de laboratorio	Ingreso	Egreso
	28/2/2023	15/3/2023
Leucocitos	75.28	13.26
Neutrófilos	15.95	3.87
Linfocitos	34.25	6.31
Monocitos	18.74	4.6
Eosinófilos	6.32	2.51
Basófilos	0.07	0.11
Glóbulos rojos	1.96	2.87
Hemoglobina	8.4	8.6
Hematocrito	18.4	25.9
VCM	95.5	90.4
HBCM	43.9	30.1
CHBCM	46	33.3
Plaquetas	356	242
AST	78	35
ALT	62	44
GGT	342	98.2
FA	551	226
LDH	834	283
BT	3.20	0.66
BD	2.03	0.21
BI	1.17	0.45
Urea	79	41
Creatinina	1.26	0.90
VSG	49	----
PCR	24	----
Procalcitonina	2.9	----
C4	4	----
C3	102	----

Exámenes complementarios de ingreso y egreso

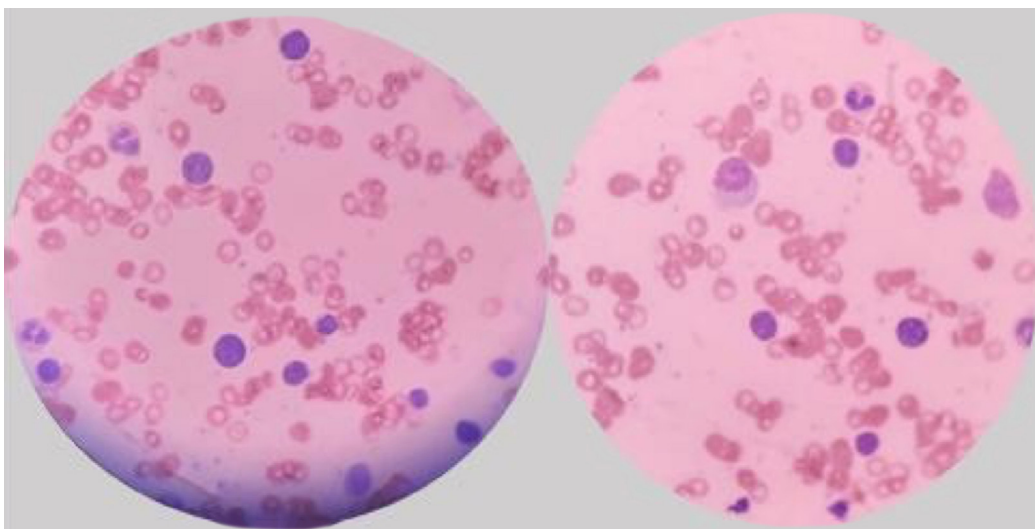
Factor reumatoideo	181	----
Antipéptido citrulinado	144	-----
ANTI-DNA	56	-----
ANTI-ANA	2.6	----
HIV	Negativo	-----
TOXO IgM	Negativo	-----
HBsAg	Negativo	-----
Dengue	Negativo	-----
VDRL	No reactiva	-----
Epstein Barr IGM	No reactiva	----
CITOMEGALOVIRUS IGM	No reactiva	----
SARS COV2	Negativo	----

Imagen 1. Ingreso del paciente



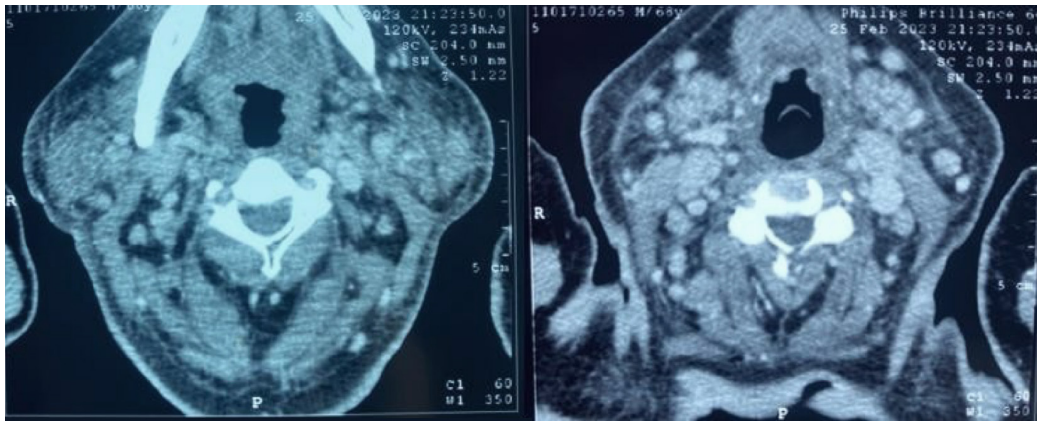
Lesiones eritemato-violáceas generalizadas.

Imagen 2. Frotis de sangre periférica



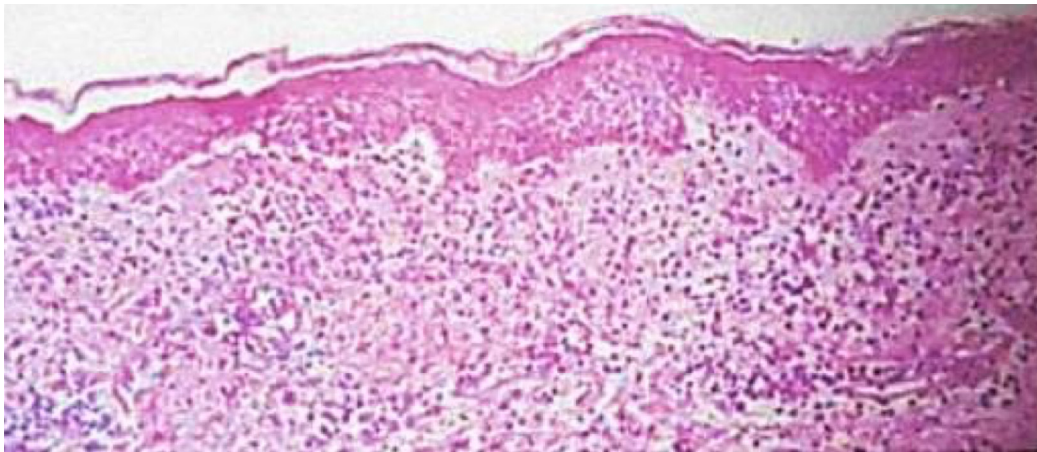
Serie eritroide presenta anisocitosis, hipocrómica ++/+++; eritrocitos policromatófilos 5%. Serie mieloide, presencia signos de dismielopoiesis, cayados 6% con refuerzo de granulaciones tóxicas. Serie linfoide, presencia de linfocitos atípicos 8%.

Imagen 3. TAC



Se evidencia aumento de tamaño de glándulas parótidas y submaxilares, adenomegalias cervicales.

Imagen 4. Biopsia de piel



Presencia de infiltrado inflamatorio linfocitario difuso, acompañado de eosinófilos, edema y exocitosis de los PMNS. Hallazgos histológicos son compatibles con reacción cutánea de hipersensibilidad, como, por ejemplo, reacción medicamentosa.

Tabla 2. Citometría de flujo de sangre periférica.

Datos de celularidad total:
Serie granulocito/eosinófilo: 3.22 %
Serie granulocito/neutrófilo: 29.39%
Serie monocítica/ células dendríticas: 5.64%
Linfocitos totales + células natural killer: 38.19%
linfocitos b: 1.84%
linfocitos t + natural killer: 36.35%
Serie eritroide nucleada ----
Células patológicas 23.5%
Fenotipo inmunológico
CyCD3-,CD45+, CyMPO-, CyCD19a+, CD34+, CD19+, CD7-, SmCD3, CD20-/(10%), CD66c-, CD10-, CD38 + heterogéneo, Smlgs-, Cylgu, CmlgM-, CD117, SmlfÀ, CD9, NuTdT+, CD15-, CD65-, NG2, CD123-, CD58+, CD22+, CD24+, CD13-, CD13-, CD18+.

Leucemia linfoblástica aguda de precursores B, estadio de maduración PRO-B

Tabla 3. Citometría de médula ósea

Poblaciones celulares	Porcentaje (%)
Eosinófilos:	12.36 %
Serie granulocito/neutrófilo:	37.94 %
Serie monocítica/célula dendrítica:	5.49 %
Serie linfoide:	39.05 %
Linfocitos b:	2.95 %
Precursores b:	0 %
Maduros:	100%
Células plasmáticas:	1.06%
Linfocitos t:	NV
Células nk:	NV
Serie roja:	4.02 %
Cd34+:	0.06 %
Células clonales:	0 %

Imagen 5. Paciente al egreso



Lesiones cutáneas resueltas.

DISCUSIÓN

Las reacciones adversas cutáneas medicamentosas afectan aproximadamente del 2 al 3% de los pacientes hospitalizados, que reciben algún tratamiento sistémico⁽³⁾. Y, en la población en general, se estima una incidencia en rangos que van de uno en 1.000 hasta uno en 10.000 en personas con exposiciones a medicamentos⁽⁵⁾; además, según lo descrito previamente, es una patología que afecta con mayor frecuencia a los hombres, como es el caso del presente caso, y cuyo tiempo de evolución está dentro de los tiempos reportados de 3.9 ± 2.6 semanas después de haber administrado el fármaco responsable⁽³⁾.

El síndrome de DRESS es una reacción adversa severa inducida por fármacos, y se asocia generalmente al uso de anticonvulsivantes, pero también se ha encontrado relación con antibióticos como la vancomicina y medicamentos antirreumáticos (sulfasalazina, hidroxiquina)⁽⁸⁾. De estos últimos, se sospecha que fueron los causantes de la eritrodermia y demás compromiso multiorgánico en el caso reportado.

La sulfasalazina se presenta como el fármaco reumatólogo con mayor reporte de casos de síndrome de DRESS, muy de lejos se reportan casos con la hidroxiquina y también casos escasos con vancomicina⁽⁹⁻¹⁰⁻¹¹⁾, dato importante dentro del análisis de nuestro caso.

Basándose en los criterios establecidos por el Registro Europeo de Reacciones Adversas Cutáneas Graves (RegiSCAR) y por el Comité Japonés de Investigación en Reacción Adversa Cutánea Severa (J-SCAR), se categorizó al diagnóstico como definitivo al sumar 11 puntos ($> 5 =$ definitivo)⁽¹²⁾.

La presentación clínica del síndrome de Dress inicia con fiebre (64%), adenopatías (56%) y manifestaciones cutáneas de presentación variada, entre las que se encuentran eritrodermia, dermatitis exfoliativa, pustulosis, y otras más⁽¹³⁾. El paciente, a las tres semanas de iniciar tratamiento reumatológico, presentó eritema caracterizado por pápulas que confluían hasta generalizarse, más alza térmica.

La afectación de órganos internos ocurre en 88% de los pacientes, de estos, el 94% presenta afección hepática (hipertransaminasemia y hepatomegalia)⁽¹⁴⁾; el 8%, afección renal; el 5%, afección pulmonar; el 2%, afección del sistema nervioso central; y, el 2%, afección cardíaca. Dentro de las alteraciones hematológicas, se destacan la anemia, linfocitosis (linfocitos atípicos) y eosinofilia (70% de los casos)⁽³⁾. Además de la clínica dermatológica citada en el párrafo anterior, es importante recordar que nuestro paciente tuvo elevación de transaminasas, anemia, leucocitosis y eosinofilia; en los exámenes de imagen se encontraron algunos hallazgos, como aumento

difuso de glándulas parótidas y submaxilares, esplenomegalia, adenomegalias cervicales y axilares.

La anatomía patológica del síndrome DRESS es inespecífica; se presenta a nivel epidérmico necrosis de queratinocitos y, a nivel dérmico, edema y un infiltrado inflamatorio linfocitario superficial de tipo ecematoso y eosinófilos⁽³⁾, similar a los hallazgos reportados en la biopsia de piel del paciente motivo del reporte.

Sobre el tratamiento, la suspensión inmediata de los fármacos causales y la aplicación de corticosteroides orales y tópicos representan la base del tratamiento, sin embargo, el descenso rápido o suspensión de este medicamento predispone a recidiva del síndrome⁽⁵⁾.

El diagnóstico diferencial del síndrome DRESS incluye las enfermedades del tejido conectivo, hipereosinofilia idiopática, hepatitis viral, linfomas, mononucleosis infecciosa y síndrome antirretroviral⁽¹⁵⁾. Para el caso del presente paciente, se realizó serología hepatitis viral y autoinmunes (incluidas ANA, ANCAS), con resultados negativos.

Se planteó como diagnóstico diferencial también a la leucemia linfoblástica aguda, por lo que se realizó una citometría de flujo de sangre periférica compatible con

leucemia linfoblástica aguda, por lo cual se planteó citometría de flujo de medula ósea la reporto negatividad leucemia, sin embargo, el caso reportado había recibido corticoterapia por su condición general, lo cual puede resultar en un falso negativo.

Finalmente, haciendo seguimiento del paciente, semanas después de que recibió tratamiento con corticoide se decidió realizar nueva citometría de flujo de medula ósea para descartar completamente la LLA, reportándose esta segunda muestra también como negativa.

CONCLUSIÓN

El caso reportado pertenece al sexo masculino, grupo de mayor frecuencia de presentación, y fue expuesto a más de uno de los medicamentos que pueden desencadenar el evento; la identificación temprana de posible/s agente/s, su suspensión y manejo de soporte garantizaron su favorable evolución.

FINANCIAMIENTO

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo de la presente investigación.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Adwan, M.H. Síndrome de Reacción a Medicamentos con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS) y el Reumatólogo. *Curr Rheumatol Rep.* 2017. 19, 3. Citado en Springer Link. <https://doi.org/10.1007/s11926-017-0626-z>.
2. Cabañas R., Ramírez E., Sendagorta E. Spanish Guidelines for Diagnosis, Management, Treatment, and Prevention of DRESS Syndrome. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2020; 30(4):229-253. Citado en PudMed. doi: 10.18176/jiaci.0480. Epub 2020 Jan 14. PMID: 31932268
3. Muciño-Bermejo J., Díaz de León-Ponce M., Gabriel Briones-Vega C. Síndrome de DRESS. Reporte de un caso clínico. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2013;51(3):330-5. Citado Medigraphic. <https://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2013/im133r.pdf>
4. Olmo-Gil, Galindo-López, Gutiérrez. *Síndrome de DRESS. Presentación de 2 casos y revisión de la literatura.* 2014. 77 (1).47-5
5. Pedrazas López D., Márquez B., García Font D. Síndrome de DRESS. *Revista ELSEVIER.* 2020. 46 (3), 214-215. DOI: 10.1016/j.semerng.2019.08.001
6. Forte Pérez-Minayo, Arias Moya, Gómez Pérez. Descripción de un caso de Síndrome DRESS posiblemente asociado a la administración de terapia anticoagulante parenteral. *Revista de la OFIL.* 2015. vol. 25 - nº1.

7. Romanelli. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) Syndrome. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2013. 6(6): 31-37. Citado en PubMed. PMID: 23882307
8. Kulkarni, M. P., Chinta, S., Sosa, F., Nasr, R., & Kelly, P. Drug Rash With Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) Syndrome Due to Vancomycin. *Cureus.* 2022. 14(6): e26219. doi:10.7759/cureus.26219
9. Castro Jiménez, A., Navarrete Navarrete, N., Gratacós Gómez, A. R., Florido López, F., García Rodríguez, R. & Gómez Torrijos, E. First case of DRESS syndrome caused by hydroxy-chloroquine with a positive patch test. *Contact Dermatitis*, 2021 ene; 84(1): 50-51. Citado en PudMed. <https://doi.org/10.1111/cod.13657>
10. Gutierrez, M., Filippucci, E., Bugatti, L., Bertolazzi, C. & Grassi, W. (2011). Severe drug hypersensitivity syndrome due to sulphasalazine in patient with rheumatoid arthritis. *Reumatismo*, 2011;61(1):65-8. doi: 10.4081/reumatismo.2009.65. PMID: 19370190.
11. Isaacs M., Cardones A.R., Rahnama-Moghadam S. DRESS syndrome: clinical myths and pearls. *Cutis.* 2018 Nov;102(5):322-326. Citado en Pud Med. PMID: 30566546.
12. Arroyo-López, M., Beltrán-Gómez, R., Montaña-Aguirre M.J. & Azuara-Trujillo HA. Síndrome DRESS/DIHS. *Dermatología Revista Mexicana*, 2022; 66 (6): 674-687. <https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v66i6.8306>
13. Sánchez, M. G. & Valencia Maturana, J. Síndrome DRESS: presentación de un caso clínico. *Medicina UPB.* 2016.35 (1), 47 <https://doi.org/10.18566/medupb.v35n1.a07>
14. Gómez Cerdas M., Corrales Morales T., Ugalde Jiménez O. Síndrome de DRESS: abordaje diagnóstico y terapéutico. *Revista Médica Sinergia.* 2019. 4 (6) 60 - 72. Citado en la Revista Médica Sinergia doi: <https://doi.org/10.31434/rms.v4i6.244>.
15. Ramos L. Síndrome Dress: Presentación de un caso y actualización. *Revista Argentina de Dermatología.* 2013; 94(3). Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1851-300X2013000300003&lng=es.
16. Royle, J. G., Krishna, G., & Moorthy, A. Sulfasalazine induced DRESS syndrome: a rare side effect of a common medication. *Rheumatology*, 58 (Supplement_3).2019.

Como citar el presente artículo:

Pacheco J, Martínez F, Costa A, Vivanco J. Síndrome de DRESS (Reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos). Reporte de caso. *Indexia*. Agosto 2023.