

SÍNDROME DE DRESS POR DROGAS Y REACTIVACIÓN VIRAL: A PROPÓSITO DE UN CASO

CATALINA BRECCIA,* ANABEL JULIETA BORGHERINI, MORA FLORES, JERÓNIMO ROBLEDO, FLORENCIA BADIAS, EDUARDO ABEL STREET

Servicio de Clínica Médica, Hospital Provincial de Rosario; Rosario, Argentina

Resumen

Introducción: El síndrome de Dress o síndrome de hipersensibilidad asociado a drogas, es un cuadro clínico grave de compromiso multisistémico que ocurre en asociación con fármacos y reactivación viral, es potencialmente fatal, y debe ser tenido en cuenta entre los posibles diagnósticos diferenciales cuando se nos presenta un paciente con exantema febril. **Caso clínico:** Presentamos el caso de un hombre de 41 años, sin antecedentes de jerarquía, que realizó tratamiento con trimetoprima sulfametoxazol + rifampicina por artritis séptica, y durante el tratamiento desarrolló cuadro compatible con síndrome de Dress. En los exámenes complementarios se detectó serología positiva para virus Epstein Barr. **Conclusiones:** Ante un paciente adulto con exantema febril se debe tener en cuenta la sospecha clínica del Dress ya que suele ser infra-diagnosticado, existiendo diferentes puntajes de gran utilidad como apoyo para el diagnóstico, severidad y guía sobre el tratamiento (RegiSCAR, DiHS). Además, es importante identificar la presencia de infección/reactivación por herpes virus, por la eventual necesidad de tratamiento antiviral.

Palabras clave: farmacodermia, hipersensibilidad, herpes virus, Dress, exantema.

DRESS SYNDROME DUE TO DRUGS AND VIRAL REACTIVATION

Abstract

Introduction: DRESS syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) is a serious clinical picture of multisystem involvement that occurs in association with drugs and viral reactivation. It is potentially fatal, and it should be taken into account among the possible differential diagnoses when we are presented with a patient with febrile rash. **Case report:** A 41-year-old man with no medical history was receiving treatment with antibiotics trimethoprim-sulfamethoxazole and rifampin for septic arthritis. He developed a febrile rash during treatment, which was interpreted as DRESS syndrome. In complementary test, positive serology for Epstein Barr Virus was detected. **Conclusions:** In the presence of an adult patient with a febrile rash, there should be always the clinical suspicion of DRESS, as it is an usually infra-diagnosed syndrome. There are available different scores for diagnosis, severity, and treatment guidelines (RegiSCAR, DiHS). Besides, it is important to identify the presence of infection/reactivation with a herpesvirus because of the need for antiviral treatment in those cases.

Key words: pharmacodermis, hypersensitivity, Dress, herpesviridae, exanthema.

* Dirección postal: Av. Francia 855, 5° D, (2000) Rosario, S. Fe.
Correo electrónico: brecciacatalina@gmail.com

Introducción

Los efectos adversos de los fármacos pueden clasificarse en predecibles, esperables e impredecibles por mecanismos de hipersensibilidad. Un subtipo de este último lo constituyen las reacciones alérgicas que, si bien tienen baja frecuencia, en ocasiones pueden ser fatales.¹ Dentro del grupo de reacciones alérgicas de tipo IV, encontramos el síndrome de hipersensibilidad asociado a drogas (DRESS), cuadro severo caracterizado por rash, eosinofilia, fiebre y compromiso sistémico, principalmente hepático, renal, esplénico, ganglionar y cardíaco, con evolución en ocasiones grave y fatal. Este cuadro se asocia casi siempre a reactivación de virus del grupo herpes por mecanismos poco conocidos¹.

Caso clínico

Varón de 41 años, sin antecedentes de jerarquía, cursó internación por artritis séptica a *Staphylococcus aureus* meticilino resistente con bacteriemia, siendo externado con trimetoprima sulfametoxazol (TMS) y rifampicina. A las 3 semanas del tratamiento antibiótico comienza con *rash* cutáneo en tórax, dorso y miembros superiores, que progresa con lesiones petequiales en miembros inferiores (Figuras 1, 2, 3), asociado a fiebre y linfadenopatías. Presenta en el laboratorio leucocitosis, eosinofilia, plaquetopenia y alteración del hepatograma y linfocitos atípicos en el frotis de sangre periférica (Tabla I). Se descarta infección por sarampión, rubéola y dengue, y además se obtiene serología positiva para Virus Epstein Barr (VEB), resto de serologías negativas que se muestran en la Tabla I. Cabe mencionar que la serología para sarampión se solicitó teniendo en cuenta el contexto en el que nos encontrábamos, con el brote más extenso de sarampión en la Argentina desde que se había logrado eliminar la circulación endémica del virus. A pesar de que no se presentaban casos autóctonos en el país desde el año 2000, a fines de agosto de 2019 se inició este brote que se extendió hasta marzo de 2020, con 179 casos confirmados (16 importados y 163 de origen desconocido) y una defunción.

Se inicia tratamiento con difenhidramina y corticoides sistémicos y tras 9 días de internación, con mejoría clínica y de laboratorio, se decide alta hospitalaria.

Discusión

La incidencia del DRESS oscila entre 1 en 1.000-10.000 exposiciones a drogas.^{2,3} Requiere alta sospecha clínica y puede observarse en cualquier grupo etario, sin



Figura 1. Exantema maculopapular localizado en dorso.

preferencia de sexo.⁴ Posee una mortalidad estimada entre el 10 y el 20%.³

Se ha encontrado un polimorfismo en genes que codifican enzimas encargadas del metabolismo de drogas, como ser CYP450 y N-acetil-transferasa, lo que ocasionaría acúmulo de drogas o sus metabolitos activos en el interior celular, provocando una respuesta inmune asociada.^{2,3,4} Conjuntamente, existe evidencia de polimorfismo a nivel de genes que codifican alelos de las moléculas HLA, determinando la estructura del complejo mayor de histocompatibilidad, como se ha descrito en reacciones a fármacos como carbamazepina y allopurinol.^{2,3,4}

Los linfocitos T reguladores (LTh) presentarían un rol importante. Se ha descrito un marcado aumento de éstos, a diferencia de otras reacciones adversas medicamentosas cutáneas como el Síndrome de Steven-Johnson (SSJ) y la Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET), donde es mayor la actividad de linfocitos T efectores. Esto podría explicar las diferencias observadas en la fisiopatología y forma de presentación de estas patologías y el DRESS.⁴

Además, la expansión de LTh proporciona un mecanismo para la reactivación de herpesvirus, lo cual no ocurre en SSJ y NET.⁴ Dicha reactivación se observa en un 50-100% de los casos. El mayormente asociado es el Virus Herpes Simple-6 (VHS-6), seguido por Virus Herpes Simple-7 (VHS-7), citomegalovirus (CMV), VEB, Virus Varicela Zoster (VVZ).^{2,3,4}



Figuras 2 y 3. Lesiones cutáneas maculopapulares y petequiales en miembros inferiores.

Tabla I. Laboratorio y serologías.

| | | | |
|-----------------------------------|---|--|--|
| HTO(%) / HB (g/dl) | 40/14 | HIV (Elisa 4ª generación) | No reactivo |
| LEUCOCITOS (mil/mm ³) | 7860 | Virus Hepatitis B (HbSAg y Ac Anti Core) | No reactivo |
| FÓRMULA LEUCOCITARIA (%) | N 62,6 E 7,8 B 0 L 22,8 M 6 | Virus Hepatitis C (IgM) | No reactivo |
| PLAQUETAS | 102.000 | VDRL | No reactivo |
| UREA/CREATININA (mg%) | 26/1,18 | CMV: - IgM - PCR | No reactivo No detectable |
| IONOGRAMA (mEq/lit) | 131/4,2/89 | VEB: - VCA IgM - VCA IgG - PCR - AC Ag Early IgG - AC anti EBNA | No reactivo Reactivo Detectable No reactivo Reactivo |
| TGO/TGP/FAL/GGT (UI/lit) | 307/369/351/341 | VHS-6 (PCR) | No detectable |
| BIL T/BIL DIRECTA (mg%) | 0,5/0,22 | SARAMPIÓN (IgM) | No reactivo |
| TP/KPTT (seg) | 12/26 | RUBEOLA (IgM) | No reactivo |
| COLINESTERASA (mUI) | 6781 | DENGUE (IgM) | No reactivo |
| CPK/LDH (UI/lit) | 42/676 | | |
| PROCALCITONINA (ng/ml) | 0,3 | | |
| VES (mm/h) | 17 | | |

El DRESS representaría primariamente una respuesta inmune específica a drogas, lo cual actuaría como *booster* para la reactivación viral, dado que los herpesvirus pueden encontrarse acantonados en células del sistema inmune (principalmente linfocitos T y monocitos/macrófagos).³ Entre las drogas implicadas destacan anticonvulsivantes, antibióticos, antituberculosos, antirretrovirales y sulfonamidas.² Por este motivo el DRESS puede comportarse como desencadenante de futuras patologías autoinmunes como diabetes mellitus tipo 1, enfermedad tiroidea, lupus, anemia hemolítica autoinmune, entre otras.^{2,3,4}

Para el diagnóstico surgen diferentes criterios, entre los que se destacan los del grupo europeo de RegiSCAR y los criterios japoneses de DiHS (síndrome de hipersensibilidad inducido por drogas) (Tabla II).⁴

Clínicamente se caracteriza por un inicio súbito, 2-3 semanas luego de incorporar una droga desencadenante, con un exantema máculo-papular morbiliforme distribuido simétricamente, comenzando en tronco y extendiéndose de manera centrífuga a extremidades. Habitualmente compromete más del 50% de superficie corporal, respetando palmas, plantas y mucosas.^{2,3,4} Las lesiones se manifiestan con polimorfismo: maculopapular, urticariforme, purpúrica, exfoliativa, pustular, *target-like*, eczema, entre otros.² Es característico observar edema facial y periorbitario en un 75% de los casos. Se acompaña de fiebre $>38^{\circ}$ y destaca el hallazgo de linfadenopatías (frecuentemente cervicales, axilares e inguinales).^{2,3,4}

Se presenta con leucocitosis o leucopenia, eosinofilia, plaquetopenia y hallazgo de linfocitos atípicos en el extendido de sangre periférica.^{2,3,4} Hasta un 70% de los casos presenta afectación hepática, con alteración leve de transaminasas hasta fallo hepático fulminante. Un 40% presenta alteraciones renales con falla renal, hematuria, nefritis y eventualmente requerimiento de terapia de reemplazo renal. La afectación pulmonar puede verse en un 30% de los casos, como insuficiencia respiratoria aguda secundaria a neumonitis, pleuritis, y distrés respiratorio. También se puede observar afectación cardíaca y de otros órganos.^{2,3}

Frecuentemente se observa un curso clínico caracterizado por reactivación de síntomas incluso días o semanas después de suspendida la droga responsable, en probable relación con activación secuencial de diferentes herpesvirus. La misma ocurriría inicialmente con el VHS-6, y luego se extendería a VHS-7 y eventualmente a CMV y otros.^{2,4}

A nivel histopatológico no se reconoce una lesión característica. Se describe con frecuencia la dermatitis de interfase tipo eritema multiforme, observándose también espongiosis, dermatitis liquenoide, daño vascular con infiltración perivascular, vasculitis leucocitoclástica, entre otras.²

Dentro de la valoración de severidad, se han propuesto *scores* (Tabla III), donde se atribuye un puntaje a cada variable para clasificar al DRESS en leve, moderado o severo, y establecer un algoritmo de tratamiento.⁴

La morbimortalidad se asocia al daño orgánico (hepático, renal, cardíaco) y al tratamiento intensivo (infecciones, hemorragia gastrointestinal).²

Como medidas generales es fundamental la suspensión de fármacos, en especial aquellos que mayormente se asocian a DRESS. Se observa un beneficio al emplear antihistamínicos. En pacientes hospitalizados, el tratamiento se basa en soporte nutricional, aporte de fluidos y electrolitos, cuidado de la piel con baños tibios o apósitos húmedos y emolientes.^{5,6,7}

En los cuadros leves no se requiere el uso de corticoides sistémicos, siendo controversial la utilidad de corticoides tópicos. En casos moderados y severos se recomiendan dosis de 0,5-2 mg/kg.día de prednisolona. Según la evolución del cuadro, con apoyo en los *scores*, se realiza descenso paulatino de dosis en 2-3 meses.^{5,6,7} Si pese al tratamiento con corticoides sistémicos no se observa mejoría en parámetros clínicos/análíticos, debería considerarse el uso de ganciclovir, valorando probable reactivación de CMV secundario a las dosis elevadas de corticoides, así como por su suspensión.⁴ Otros tratamientos probados para casos graves incluyen ciclosporina, inmunoglobulinas IV, y plasmaféresis.^{5,6,7,8}

El cuadro clínico presentado fue interpretado a su inicio como un exantema febril del adulto siendo las causas más probables las infecciones virales, así como las farmacodermias. Una vez descartadas causas infecciosas, por reunir criterios del RegiSCAR y cumplir con la definición de DiHS atípico (6 de 7 criterios) (Tabla II), se inició tratamiento interpretando el cuadro como DRESS asociado a TMS. Además, se iniciaron estudios de reactivación viral, resultando positivo para VEB (Tabla I). El cuadro fue clasificado como severo, por lo que se iniciaron corticoides sistémicos con buena evolución posterior clínica y analítica.

Tabla II. Criterios diagnósticos.⁴

| <i>DIAGNÓSTICO DE DRESS POR RegiSCAR*</i> | <i>DIAGNÓSTICO DE DiHS POR GRUPO DE CONSENSO JAPONÉS**</i> |
|--|---|
| <i>Rash</i> agudo | <i>Rash</i> maculopapular que aparece >3 semanas luego del inicio de un número limitado de drogas |
| Reacción con sospecha de estar relacionada a drogas | Síntomas que se prolongan luego de la discontinuación de la droga causante |
| Hospitalización | Fiebre >38°C |
| Fiebre >38°C | Alteraciones hepáticas (ALAT >100 U/L) u otra afectación orgánica |
| Anormalidades de laboratorio (al menos 1 presente): - Leucocitosis/leucopenia - Plaquetopenia - Eosinofilia | Anormalidades leucocitarias (al menos 1 presente): - Leucocitosis (>11.000/mL) - Linfocitos atípicos (>5%) - Eosinofilia (>1.500/mL) |
| Compromiso >1 órganos internos | Linfadenopatías |
| Linfadenopatías >2 sitios | Reactivación de Virus Herpes Humano 6 |

*Los primeros 3 criterios son necesarios para el diagnóstico, sumado a 3 de los otros 4.

**El diagnóstico se confirma con la presencia de los 7 criterios (DiHS típico) o con 5 de los 7 criterios (DiHS atípico).

Conclusión

El objetivo de la publicación es resaltar la importancia de tener presente este diagnóstico cuando nos encontramos frente a pacientes adultos con exantema febril y antecedente de exposición a drogas, junto a otros posibles diagnósticos diferenciales. La sospecha debe ser precoz, ya que si bien la evolución suele ser favorable con el tratamiento, también es posible que ocurra lo contrario dado el compromiso multisistémico que pre-

sentan estos pacientes. Recalamos la importancia de aplicar los diferentes criterios diagnósticos, e identificar la presencia de infección/reactivación por herpes virus. Asimismo, realizar los *scores* de severidad para optimizar el tratamiento y mantener una adecuada vigilancia de seguimiento, e inicio del tratamiento de sostén para evitar las potenciales complicaciones.

Tabla III. Criterios de severidad.⁴

| SCORE | | -1 | 1 | 2 | 3 |
|--------------------------------|---|-------------|---------------------------------|--------------|---------------------------|
| PARÁMETROS FIJOS | Edad | ≤40 | | ≥75 | |
| | Duración de la exposición a la droga | | ≥7 días | | |
| | Exposición a allopurinol | | Sí | | |
| PARÁMETROS VARIABLES | Uso de prednisolona | | | Pulso | |
| | Compromiso cutáneo (%) | | ≥70% | Eritrodermia | ≥30% |
| | Rash eritematoso | | 10-29% | | |
| | Lesiones erosivas | | | | |
| | Duración de la fiebre | | 2-6 días | ≥7 días | |
| | Pérdida de apetito | | ≥5 días ≤70% ingesta regular | | |
| | Nivel de alteración renal (valor de creatinina) | | 1-2 mg/dl | | ≥2.1 mg/dl o Hemodiálisis |
| | Nivel de alteración hepática (valor de ALAT) | | 400-1000 UI/l | ≥1001 UI/l | |
| Valores de proteína C reactiva | ≤2 mg/dl | 10-15 mg/dl | ≥15.1 mg/dl | | |

Bibliografía

- Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. *Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies.* JAMA 279:1200; 1998.
- Yung-Tsu C, Che-Wen Y, Chia-Yu C. *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS): An Interplay among Drugs, Viruses, and Immune System.* Int J Mol Sci 18:1243, 2017.
- Sapan Kumar B, Saibal D, Alphiennes Stanley X, Sandhiya S. *DRESS syndrome: a detailed insight.* Hosp Pract 46:152-162; 2018.
- Shiohara T, Mizukawa Y. *Drug-induced hypersensitivity syndrome. (DiHS)/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): An update in 2019.* Allergol Int 68:301-308, 2019.
- T. Shiohara, Y. Mizukawa. *Drug-induced hypersensitivity syndrome. (DiHS)/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): An update in 2019.* Allergol Int 68:301-8, 2019. <https://doi.org/10.1007/s12016-019-0908-1>
- Um SJ, Lee SK, Kim YH, y col. *Clinical features of drug-induced hypersensitivity syndrome in 38 patients.* J Invest Allergol Clin Immunol 20:556; 2010.
- Uhara H, Saiki M, Kawachi S, y col. *Clinical course of drug-induced hypersensitivity syndrome treated without systemic corticosteroids.* J Eur Acad Dermatol Venereol 27:722; 2013
- Funck-Brentano E, Duong TA, Bouvresse S, y col. *Therapeutic management of DRESS: a retrospective study of 38 cases.* J Am Acad Dermatol 72:246; 2015
- Davern TJ. *Drug-induced liver disease.* Clin Liver Dis 16:231; 2012.