

Variables clínicas, de laboratorio e histopatológicas en Síndrome de hipersensibilidad o erupción por drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)

Cristian Ramírez¹, Camila Downey², Constanza Del Puerto², Pablo Del Barrio², Cristián Vera², Romina Andino²

¹Alumno de Magister en Epidemiología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.
²Departamento de Dermatología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

Trabajo no recibió financiamiento. Los autores declaran no tener conflictos de interés. Recibido el 10 de diciembre de 2018, aceptado el 19 de febrero de 2019.

Correspondencia a: Cristian Ramírez Cornejo
E-Mail: caramir3@uc.cl
Dirección: Av. Vicuña Mackenna 4686, San Joaquín, Santiago, Chile,

RESUMEN

Introducción: La reacción a drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) es una rara enfermedad que puede ser letal.

Introducción: Describir los hallazgos clínicos, de laboratorio e histopatológicos en pacientes con DRESS.

Materiales y métodos: Estudio retrospectivo de fichas clínicas de pacientes con DRESS entre los años 2007 y 2017 con score regiSCAR mayor o igual a caso probable.

Resultados: Se estudiaron 24 pacientes: 14 fueron mujeres (58,3%), 2 tuvieron enfermedad autoinmune (8,3%), la edad promedio fue 45,04 años DS 17,2 (16-78). Los medicamentos frecuentemente implicados fueron Lamotrigina (33,3%) y Carbamazepina (20,8%). La latencia fue 28 días DS 17,7 (10-90). La clínica más frecuente fue prurito 87,5%, fiebre 75%, edema facial 62,5% y adenopatías 45,8%. En laboratorio lo más alterado fueron pruebas hepáticas (70,8%) y eosinofilia (45,8%). 11 pacientes (45,8%) presentaron eosinófilos en la histopatología y 21 pacientes (87,5%) fueron tratados con corticoides. La mortalidad fue 11,1% (2 pacientes, por causas distintas a DRESS).

Discusión: DRESS es una reacción adversa a medicamentos severa con variados hallazgos clínicos y analíticos que requieren de su conocimiento para no retrasar el diagnóstico y su tratamiento.

Palabras claves: DRESS; Eosinofilia; RAM; Erupción por drogas.

SUMMARY

Introduction: Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) is a rare disease that can be lethal.

Objective: To describe the clinical, laboratory and histopathological findings in patients with DRESS.

Materials and methods: Retrospective study of clinical records of patients with DRESS between 2007 and 2017 with RegiSCAR score greater than or equal to probable case.

Results: 24 patients were studied: 14 were women (58.3%), 2 had autoimmune diseases (8.3%), the average age was 45.04 ± 17.2 years (16-78). The medications frequently implicated were Lamotrigine (33.3%) and Carbamazepine (20.8%). The latency was 28 ± 17.7 days (10-90). The most frequent symptoms were 87.5% pruritus, fever 75%, facial edema 62.5% and lymphadenopathies 45.8%. In the laboratory, the most disturbed were liver tests (70.8%) and eosinophilia (45.8%). 11 patients (45.8%) presented eosinophils in histopathology and 21 patients (87.5%) were treated with corticosteroids. Mortality was 11.1% (2 patients) due to other causes than DRESS.

Discussion: DRESS is an adverse reaction to severe medications with a varied clinical and laboratory finding, requiring knowledge in order to not to delay diagnosis and treatment.

Key words: DRESS; Eosinophilia; ADR, Drug rash.

Las Reacciones Cutáneas Adversas a Medicamentos (RAM) corresponden al patrón más frecuente de reacciones adversas a fármacos, afectando al 2 o 3% de los pacientes hospitalizados.¹ La mayoría de ellas, son reacciones autolimitadas sin compromiso sistémico, que se revierten rápidamente tras la suspensión de la droga causal, sin embargo, existen formas

severas que se asocian a importante morbilidad y mortalidad.²⁻³ En este grupo se incluyen la pustulosis exantemática aguda generalizada (PEGA), el síndrome de Steven-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica (SSJ/NET) y la reacción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos o síndrome de hipersensibilidad a drogas (DRESS).

El DRESS se caracteriza por una combinación muy variable de hallazgos clínicos y de laboratorio que incluyen exantema máculopapular, anomalías hematológicas (eosinofilia, leucocitosis, linfocitosis atípica), compromiso visceral, fiebre y adenopatías.¹⁻³ Las drogas antiepilépticas (fenobarbital, fenitoína, lamotrigina y carbamazepina), alopurinol y sulfonamidas, son las principales causantes de esta patología.^{3,4} Su incidencia no es conocida con exactitud pero se ha estimado en más de 1 caso por 10.000 exposiciones a agentes anti-epilépticos y sulfonamidas.^{3,5}

El diagnóstico es clínico, y se configura con la suma de antecedentes médicos, de laboratorio e histopatológicos de cada paciente. El grupo RegiSCAR ha mejorado la definición de este síndrome a través de una valoración retrospectiva del score de DRESS y diversos estudios epidemiológicos.⁵

El objetivo de este estudio fue documentar y describir los distintos hallazgos clínicos, de laboratorio, histopatológicos y de evolución, en pacientes con diagnóstico de DRESS evaluados en un hospital universitario de Chile.

MATERIALES Y MÉTODO

Estudio retrospectivo transversal, en el que se revisaron fichas médicas, registro de pacientes dermatológicos hospitalizados, fotografías clínicas y biopsias cutáneas, de todos los sujetos con diagnóstico de DRESS hospitalizados en el Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile entre los años 2007 y 2017.

El Departamento de Dermatología del Hospital de la Universidad Católica (centro docente y de nivel terciario), atiende y mantiene registro clínico y fotográfico de

todos los pacientes evaluados por condiciones cutáneas, incluidas las RAM.

El diagnóstico de DRESS se realizó en forma retrospectiva, y se incluyeron a todos los pacientes con score mayor o igual a caso probable según la clasificación de RegiSCAR.

Este estudio fue aprobado por el comité de ética de la misma institución.

El análisis estadístico fue realizado utilizando el software para Windows SPSS 22.0.

RESULTADOS

Características demográficas y variables clínicas

Se incluyó un total de 24 pacientes, de los cuales 58,3% fueron mujeres y 8,3% tenía antecedentes de enfermedad autoinmune (1 paciente con tiroiditis y 1 paciente con artritis reumatoide). La edad promedio de presentación fue de $45,04 \pm 17,2$ años (16-78 años). 100% de los pacientes estuvo hospitalizado en el servicio de medicina interna, con una estadía promedio de 7,5 días.

La latencia promedio entre el consumo del fármaco sospechoso y el inicio de los síntomas fue $28 \pm 17,7$ (10-90) días.

Con respecto a la presentación clínica, un 87,5% refirió prurito, 75% fiebre, 8,3% síntomas respiratorios y 12,5% dolor cutáneo.

En relación al examen físico dermatológico, un 45,8% presentó adenopatías (27% en 2 o más sitios). Hubo edema facial en un 62,5%, púrpura en un 25%, descamación en un 12,5% y compromiso de mucosas en un 8,3%. En ningún paciente se encontraron lesiones tipo target, desprendimiento cutáneo ni ampollas. (Tabla 1)

De los exámenes de laboratorio, 70,8% de los pacientes presentó SGOT/SGPT ≥ 2 , Fosfatasas Alcalinas elevadas en un 41,7%, eosinofilia >700 en un 45,8% (4 pacientes tuvieron sobre 1500 eosinófilos), y 12,5% linfocitosis atípica. No se reportaron pacientes con serología

PUNTOS CLAVE

- Existe variada información de la presentación de DRESS. Se agrega que DRESS fue más frecuente en mujeres, con rash maculopapular, fiebre, adenopatías y edema facial. En laboratorio destaca el compromiso hepático y eosinofilia. Los fármacos más frecuentes fueron anticonvulsivantes con 28 días de latencia tras exposición. En histopatología destacó dermatitis perivascular superficial con espongiosis, dermatitis de interfase y necrosis. Tener este conocimiento ayudará al diagnóstico precoz para brindar tratamiento oportuno.

Tabla 1

Características demográficas, clínicas y terapéuticas de pacientes con DRESS de la serie.

Características	Resultado
Número total de pacientes	24
Número de Mujeres (%)	14 (58,3)
Número de Hombres (%)	10 (41,7)
Edad de la serie (Media \pm DE)	45,04 \pm 17,2
Número de pacientes con enfermedad autoinmune (%)	2 (8,3)
Tiroiditis (n, %)	1 (4,1)
Artritis reumatoide (n, %)	1 (4,1)
Estadía hospitalaria (Media \pm DE)	7,5 \pm 7,06
Letalidad DRESS (%)	0
Pacientes con corticoides sistémicos durante hospitalización (%)	21 (87,5)
Días de uso corticoides orales durante hospitalización (Media \pm DE)	1,67 \pm 1,9
Días de uso corticoides sistémicos (Media \pm DE)	3,96 \pm 3,1

para virus hepatitis B, C ni VIH. 1 paciente presentó PCR positiva para Virus Herpes 6 (se analizó solo en 13 pacientes) y 1 paciente serología positiva para *Mycoplasma Pneumoniae* (se analizó solo en 11 pacientes).

FÁRMACOS CAUSANTES DEL DRESS

Los fármacos más frecuentemente involucrados en nuestra serie fueron: anticonvulsivantes 66,7% y antibióticos 20,8%. Dentro de los anticonvulsivantes, los más frecuentes fueron lamotrigina 33,3% y carbamazepina 5%. (Tabla 2)

Tabla 2

Frecuencia de medicamentos causantes de DRESS en los pacientes de la serie

Medicamentos	Número de pacientes (%)
Lamotrigina	8 (33)
Carbamazepina	5 (20,8)
Fenitoina	3 (12,6)
Tazonam	2 (8,4)
Ceftriaxona	1 (4,2)
Cefuroximo	1 (4,2)
Ciprofloxacino	1 (4,2)
Cotrimoxazol	1 (4,2)
Paroxetina	1 (4,2)
Clorpromazina	1 (4,2)

ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO

Al 91,2% de los pacientes se le realizó biopsia cutánea, de los cuales: 50% presentó dermatitis perivascular superficial con espongiosis y 37,5% dermatitis de interfase. El 12,5% presentó signos de vasculitis, 4,2% capilaritis, 4,2% ampollas y 12,5% necrosis. 45,8% presentaron eosinófilos en el infiltrado.

TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN CLÍNICA

En relación al tratamiento recibido, 87,5% fueron tratados con corticoides orales y/o endovenosos.

37,5% de los casos estaban hospitalizados en unidades de paciente crítico en el momento de la evaluación por dermatología o durante la evolución posterior. La mortalidad fue de un 11,1% (2 pacientes), ambos por causas distintas a el DRESS. (Tabla 1)

DISCUSIÓN

Nuestro estudio corresponde a la primera serie de pacientes con diagnóstico de DRESS en el Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile. La mayoría de los casos fueron mujeres, en la cuarta década de la vida, en tratamiento con drogas anticonvulsivantes o antibióticos iniciados en promedio 3-4 semanas antes de la aparición de la reacción. La presentación clínica más frecuente incluyó un rash maculopapular pruriginoso, asociado a fiebre y edema facial, con eosinofilia en casi un 50% de los casos, y alteración de exámenes hepáticos en el 70%. La mayoría de los pacientes recibieron tratamiento con corticoides sistémicos, sin mortalidad asociada al DRESS.

Internacionalmente, se ha reportado que el DRESS afecta principalmente a los adultos, sin preferencia por género. Estudios de 10 años de seguimiento en Italia, Tailandia y China evidenciaron mayor incidencia en mujeres entre la cuarta y séptima década de vida, similar a lo reportado en nuestra investigación.^{3,6,7}

En relación a la presentación clínica, la mayoría de nuestros pacientes presentó rash maculopapular, fiebre, adenopatías y edema facial, hallazgos clásicamente utilizados como criterios diagnósticos.^{3,6,7} Destaca un 8,3% de pacientes con compromiso de mucosas, porcentaje menor al observado en el grupo RegiSCAR, quienes re-

portan un 56% de mucositis. En relación al laboratorio, sólo un 45,8% de nuestros pacientes presentó eosinofilia al momento de la presentación clínica, menor al 95% reportado por el grupo RegiSCAR5, y sólo un 12,5% linfocitos atípicos, cifra también menor al 67% reportado.⁵ La elevación de enzimas hepáticas (SGOT/SGPT>2) fue el examen más frecuentemente alterado (70,8% de nuestra serie), concordante a lo previamente publicado en relación al DRESS.

Considerando la variabilidad en clínica de este tipo de reacción, la sospecha inicial debe ser guiada por la historia clínica y el examen físico, siendo los exámenes de laboratorio un gran apoyo en el diagnóstico y seguimiento en la evolución de estos pacientes.

En nuestro estudio se concluye que los fármacos causales más asociados a DRESS son los anticonvulsivantes (Lamotrigina, Carbamazepina y Fenitoina) y los antibióticos, siendo concordante a lo previamente publicado, donde se describe la asociación de medicamentos con anillos aromáticos en su formulación química y el desarrollo de DRESS.³⁻⁴

La latencia promedio en nuestra serie fue de 28 días, con un rango entre 10 y 90 días, lo que apoya lo afirmado por el grupo RegiSCAR, quienes enfatizan que la latencia entre el inicio de la ingesta del medicamento y el inicio del DRESS sería mayor que en todas las otras RAM severas, y uno de los factores clave a considerar cuando se plantea la sospecha diagnóstica.⁵

En relación al estudio histopatológico realizado a los pacientes, destaca el alto porcentaje de casos con confirmación histopatológica (91,2%), enfatizando su importancia ante toda sospecha de RAM severa.⁵ Aún cuando los hallazgos no son específicos de DRESS, constituyen un elemento más para configurar el diagnóstico, y descartar otros diagnósticos diferenciales como linfomas, patologías infecciosas u otras RAM severas. En nuestro estudio se evidenció un alto porcentaje de biopsias con dermatitis perivascular superficial con espongiosis, dermatitis de interfase, infiltrado de eosinófilos y necrosis. Estos elementos han sido descritos con frecuencia en DRESS, incluyendo la asociación entre la presencia de necrosis epidérmica y el desarrollo de insuficiencia hepática y renal, la cual aún es discutida.⁸

Es de destacar en nuestro estudio que un 87,5% de los pacientes recibieron terapia con corticosteroides sistémicos. Aun cuando el manejo del síndrome de DRESS

se ha realizado tradicionalmente con terapia esteroideal sistémica, algunos autores proponen el tratamiento de las formas leves, sin compromiso visceral, con corticosteroides tópicos, ya que disminuiría el riesgo de infecciones, entre ellas la viral, donde la replicación podría promover la reactivación del DRESS.⁹ Considerando el curso impredecible de esta enfermedad, el manejo siempre debe ser guiado por el criterio del médico tratante, valorando el riesgo/beneficio de las terapias.

CONCLUSIÓN

Tener conocimiento de la fisiopatología del DRESS es requisito para su diagnóstico precoz, siendo los hallazgos clínicos, de laboratorio e histopatológicos, factores claves para un adecuado enfrentamiento inicial y seguimiento de estos pacientes. En nuestro estudio, esta enfermedad se presentó más en mujeres entre 30 y 40 años de edad, con el antecedente de uso de anticonvulsivantes o antibióticos, presentando un rash maculopapular con fiebre, edema facial, elevación de pruebas hepáticas y/o eosinofilia. El retiro precoz de la droga sospechosa, es crucial en el pronóstico de esta patología.³⁻⁵ Gracias al diagnóstico y tratamiento oportuno, la mortalidad asociada al DRESS ha ido disminuyendo con el tiempo, recalcando la necesidad de un manejo sistematizado de estos pacientes y de los que cursan con RAM severas.

REFERENCIAS

1. Manríquez J, Andino-Navarrete R, Cataldo-Cerda K, Downey-Saldivia Camila, Berroeta-Mauriziano Daniela. Reacciones cutáneas adversas a antimicrobianos sistémicos en pacientes hospitalizados: estudio transversal analítico retrospectivo. *Rev Chilena Infectol* 2015;32(1):11-14
2. Yi-Chun C, Yung-Tsu C, Chia-Ying C, Chia-Yu Chul. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: A drug-induced hypersensitivity syndrome with variable clinical features. *Dermatologica Sinica*. 2013 Dec; 31(4):196-204
3. Wang L, Mei Xue-Ling. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms: Retrospective Analysis of 104 Cases over One Decade. *Chin Med J (Engl)*. 2017 Apr 20; 130(8): 943–949
4. Cacoub P, Musette P, Descamps V, Meyer O, Speirs C, Finzi L, et al. The DRESS Syndrome: A Literature Review. *Am J Med*. 2011 Jul;124(7):588-97
5. Kardaun SH, Sekula P, Valeyrie-Allanore L, Liss Y, Chu CY, Creamer D, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. *Br J Dermatol*. 2013;169:1071-1080
6. Hiransuthikul A, Rattananupong T, Klaewsongkram J, Rerknimitr P, Pongprutthipan M, Ruxrungtham K et al. A Drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DIHS/DRESS): 11 years retrospective study in Thailand. *Allergol Int*. 2016 Oct;65(4):432-438
7. Renda F, Landoni G, Bertini R, Assisi A, Azzolini ML, Mucchetti M, et al. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS): A National Analysis of Data from 10-Year Postmarketing Surveillance. *Drug Saf*. 2015 Dec;38(12):1211-8
8. Skowron F, Bensaid B, Balme B, Depaepe L, Kanitakis J, Nosbaum A, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): clinicopathological study of 45 cases. *JEADV*. 2015; (29): 2199–2205
9. Funck-Brentano E, Duong TA, Bouvresse S, Bagot M, Wolkenstein P, Roujeau JC, et al. Therapeutic management of DRESS: A retrospective study of 38 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2015 Feb;72(2):246-52