

Síndrome de DRESS secundario a fenitoína. A propósito de un caso

Dress syndrome secondary to phenytoin. A case report

Iván García-Gómez^{1,2,4,a}, Ybis Lizarzaburu-Abanto^{1,a},
Víctor Pérez-Varas^{1,a}, Wilmar Gutiérrez-Portilla^{3,b}

RESUMEN

Introducción: El síndrome de DRESS es una reacción cutánea adversa muy infrecuente que es inducida por diversos fármacos. Se caracteriza por un prolongado periodo de latencia y manifestaciones clínicas variables como: fiebre, rash cutáneo generalizado, linfadenopatías, anormalidades hematológicas y afectación sistémica. **Reporte:** Paciente varón de 19 años que quince días tras inicio de terapia con fenitoína cursa con fiebre, rash máculo-papular morbiliforme generalizado y linfadenopatías. Se asociaron elevación de transaminasas y eosinofilia. Se le diagnosticó síndrome de DRESS. Se suspendió la fenitoína y se manejó con hidratación intensa, antipiréticos y corticoides sistémicos. La evolución del paciente fue favorable y progresiva.

Palabras clave: Síndrome de DRESS, fenitoína, rash cutáneo. (Fuente: DeCS-BIREME).

ABSTRACT

Introduction: DRESS syndrome is a rare adverse skin reaction, which is induced by different drugs. It is characterized by a long latent period with variable clinical manifestations: fever, generalized rash, lymphadenopathy, hematologic abnormalities (eosinophilia and atypical lymphocytes) and systemic involvement. **Report:** 19 year old male patient that fifteen days after initiation of phenytoin therapy presents fever, generalized morbilliform maculopapular rash and lymphadenopathy. Transaminase elevation and eosinophilia were associated. He was diagnosed with DRESS syndrome. Phenytoin was suspended and handled with intense hydration, antipyretics and systemic corticosteroids. Patient progress was favorable.

Keywords: DRESS syndrome, phenytoin, skin rash. (Source: MeSH-NLM).

INTRODUCCIÓN

La primera descripción de síndrome de DRESS fue hecha en 1959 por Saltzstein, quien usaba la denominación de “pseudolinfoma inducido por fármacos” para referirse

a reacciones cutáneas adversas a fármacos junto con un cuadro histológico compatible con linfoma. Sin embargo, debido a la ambigüedad de términos para la descripción de cuadros clínicos similares, en 1996 Bocquet acuña el término DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms)⁽¹⁾.

El síndrome de DRESS es una reacción cutánea adversa severa muy infrecuente la cual es inducida por fármacos diversos. Se caracteriza por un prolongado periodo de latencia y manifestaciones clínicas variables. La incidencia estimada de este síndrome se encuentra de 1 en 1000 a 1 en 10 000 pacientes expuestos a fármacos, y su mortalidad puede ser de hasta el 10%⁽³⁾. No existen datos epidemiológicos exactos del Síndrome de DRESS en Perú debido a su presentación variable y la dificultad de aseverar que un determinado fármaco es responsable del cuadro clínico.

El cuadro clínico del síndrome de DRESS resulta variable debido a los distintos patrones de afección cutánea y sistémica que genera, lo cual dificulta el diagnóstico. Por ello, en la actualidad, para establecer y uniformizar criterios en el diagnóstico existen los sistemas: de Bocquet et al⁽¹⁾, el RegiSCAR⁽⁴⁾ y el J-SCAR⁽⁵⁾; siendo los más utilizados los dos primeros.

Presentamos un caso de síndrome de DRESS secundario a fenitoína por ser una entidad rara y grave. Su diagnóstico y manejo temprano permiten disminuir la mortalidad y las afecciones sistémicas a posteriori.

1. Universidad Nacional de Trujillo. La Libertad. Perú.
2. Sociedad Científica de Estudiantes de Medicina de la Universidad Nacional de Trujillo. (SOCEMUNT). La Libertad. Perú.
3. Servicio de Medicina del Hospital Belén de Trujillo. La Libertad. Perú.
4. Miembro de Scientia Clinical and Epidemiological Research Institute, Trujillo, Perú.
a. Estudiante de Medicina.
b. Médico Internista.

REPORTE

Paciente varón de 19 años sin antecedentes de interés procedente de Otuzco con diagnóstico de epilepsia desde hace 3 años en tratamiento irregular con carbamazepina, el cual abandonó completamente desde hace 3 meses. Quince días antes del ingreso presenta crisis convulsiva tónico clónica generalizada autolimitada. Niega antecedente de traumatismo. Un día después acude por consulta externa al Servicio de Neurología del Hospital Belén de Trujillo en donde se encontró lúcido y sin alteraciones al examen físico. El electroencefalograma mostró actividad de base theta que no corresponde a su edad cronológica. Se inició tratamiento con fenitoína 100mg cada 8 horas. Quince días después, tras inicio de terapia con fenitoína, fue llevado al Servicio de Emergencia del Hospital Belén de Trujillo por presentar rash máculo-papular morbiliforme pruriginoso generalizado asociado con descamación moderada e hiperpigmentación a predominio facial, de extremidades y región abdominal (ver figura 1). Asimismo presentó edema facial y fiebre ($39,2^{\circ}\text{C}$). Al examen físico se encontró funciones vitales normales, adenomegalias generalizadas, dolor abdominal difuso de moderada intensidad, queilitis y glositis. Resto de examen físico sin alteraciones. Los exámenes de laboratorio revelaron: hematocrito 35%, hemoglobina: 13g/dl, MCV: 88,9 fL, MCH: 28,5 pg, linfocitos: 29 430/mm³ con eosinofilia ($1,5 \times 10^9/\text{L}$) y presencia de linfocitos atípicos. Además, plaquetas: 273 000/mm³, glucosa al azar: 129mg/dL, urea: 27mg/dL, creatinina: 1,1mg/dL. Se suspendió la fenitoína y fue manejado en Emergencia con hidratación intensa (30mL/Kg/h), antipiréticos y antihistamínicos. Es hospitalizado horas más tarde en el Servicio de Medicina para estudio de su caso. Se solicitaron otros exámenes complementarios. Los exámenes mostraron AST: 176 U/L, ALT: 154 U/L, FA: 214 U/L, GGT: 122 U/L y serología para Herpes Virus, CMV y Virus Epstein Barr; los cuales fueron negativos. Se le diagnosticó Síndrome de DRESS cumpliendo los tres criterios propuestos por Bocquet et al.⁽¹⁾ y como caso probable de DRESS (5 puntos en total) según RegiSCAR⁽⁴⁾. Se mantuvo la hidratación y se inició tratamiento con metilprednisolona 1g cada 24 horas. Luego de una semana de hospitalización remitió la fiebre, disminuyeron las adenomegalias, y el dolor abdominal se hizo mínimo. La descamación de la piel aún estaba presente e incluso se había extendido a cuero cabelludo. Los exámenes de laboratorio mostraban AST: 155 U/L, ALT: 140 U/L, FA: 190 U/L y GGT: 98 U/L. En la segunda semana, la descamación aumentó, con predominio en región facial, miembros superiores e inferiores con hiperpigmentación intensa. El rash aún estaba presente. A la tercera semana desapareció el rash pruriginoso, la descamación fue mínima y la hiperpigmentación desapareció (ver figura N°02). En la cuarta semana se normalizó el nivel de eosinófilos ($0,25 \times 10^9/\text{L}$) y las transaminasas

descendieron (AST: 52 U/L, ALT: 47 U/L y GGT: 60 U/L). La evolución del paciente fue favorable y progresiva dándose el alta y siguiendo sus controles para el manejo de su epilepsia por Consulta Externa.



Figura N°01: Rash generalizado con descamación moderada e hiperpigmentación leve a predominio facial, de extremidades y región abdominal.



Figura N°02: Fascies a la tercera semana post-tratamiento. No rash. No hiperpigmentación. Descamación leve.

DISCUSIÓN

Reportamos un caso de Síndrome de DRESS secundario a fenitoína. El síndrome de DRESS constituye una entidad rara secundaria a fármacos. Hasta la actualidad se ha descrito que este síndrome puede darse como reacción adversa a diversos medicamentos, entre ellos: anticonvulsivantes, antidepressivos, antivirales, antiinflamatorios no esteroideos, beta-bloqueadores, antibióticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, alopurinol, sales de oro y sulfas^(2,6).

Los mecanismos fisiopatológicos precisos del Síndrome de DRESS no están completamente dilucidados. Se han implicado desde anomalías en las enzimas de detoxificación de los medicamentos con acumulación de metabolitos reactivos, predisposición genética asociada a algunos tipos específicos de antígeno leucocitario humano (HLA) hasta reactivación de algunos tipos de herpes virus, especialmente HHV-6⁽⁷⁾.

Las manifestaciones clínicas se basan en 3 aspectos principales: afectación cutánea, afectación hematológica y afectación sistémica. La dificultad para realizar el diagnóstico se debe a la variabilidad en la presentación de la afectación cutánea y sistémica. La afectación cutánea varía desde edema facial o periorbitario, rash maculopapular o rash eritematoso generalizado pudiendo estar o no asociados a prurito^(6,8). La afectación hematológica abarca eosinofilia o linfocitos atípicos, sin embargo también pueden presentarse linfopenia y trombocitopenia. La afectación sistémica puede involucrar diversos órganos internos tales como: hígado, riñón, pulmones, corazón. Otros tipos de involucro de órganos internos son: artritis, miositis, pancreatitis, meningoencefalitis, alteraciones tiroideas y síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética⁽⁸⁾.

Para el diagnóstico, nuestro paciente cumplía los 3 criterios establecidos por Bocquet et al.⁽¹⁾: erupción cutánea, anormalidades hematológicas y afección sistémica. El diagnóstico de Síndrome de DRESS según este sistema se establece con la presencia de los 3 criterios. Según el RegiSCAR⁽⁴⁾ se consideraba como un caso probable de DRESS con una puntuación de 5 puntos (eosinofilia $>1.5 \times 10^9/L$: 2 puntos, linfocitos atípicos: 1 punto, dermatosis $>50\%$: 1 punto, involucro de un órgano interno: 1 punto). Dentro del diagnóstico diferencial debemos considerar otras reacciones cutáneas secundarias a fármacos tales como Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la necrólisis epidérmica tóxica (NET) y la pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG). Sin embargo, las dos primeras entidades son de inicio más temprano, no hay eosinofilia y la presencia de bulas es característica⁽⁹⁾. En la PEAG el comienzo es en la mayoría de los casos en las primeras 48 horas y el exantema dura menos de 1 semana⁽⁸⁾. Se inició tratamiento con metilprednisolona

1g cada 24 horas. Dentro de las medidas terapéuticas, se recomiendan básicamente: la suspensión inmediata del fármaco causante del cuadro clínico, la hidratación intensa (30mL/Kg/h), el uso de antipiréticos y corticoides sistémicos. En casos de ser necesario también se usará terapia de soporte sistémico como suministro de oxígeno⁽¹⁰⁾.

Finalmente, en todo paciente que presente afectación cutánea, hematológica y sistémica con el antecedente de ingesta previa de fármacos 3 a 12 semanas antes se debe considerar el Síndrome de DRESS dentro del diagnóstico diferencial^(11,12). El diagnóstico temprano y el manejo oportuno de esta entidad permiten mejorar el pronóstico de los pacientes y evitar complicaciones en órgano diana a largo plazo.

Conflictos de interés: Los autores niegan conflictos de interés.

Financiamiento: Autofinanciado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bocquet H, Bagot M, Roujeau JC. Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms: DRESS). En: *Seminars in cutaneous medicine and surgery*. WB Saunders; 1996. p. 250-7.
2. Cacoub P, Musette P, Descamps V, Meyer O, Speirs C, Finzi L, et al. The DRESS syndrome: a literature review. *Am J Med*. 2011;124(7):588-97.
3. Knowles SR, Shapiro LE, Shear NH. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. *Drug Saf*. 1999;21(6):489-501.
4. Kardaun SH, Sidoroff A, Valeyrie-Allanore L, Halevy S, Davidovici BB, Mockenhaupt M, et al. Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? *Br J Dermatol*. 2007;156(3):609-11.
5. 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(5):1083-4.
6. Knowles SR, Dewhurst N, Shear NH. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: an update. *Expert Opin Drug Saf*. 2012;11(5):767-78.
7. Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: Part I. Clinical perspectives. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68(5):693-e1.
8. Muciño-Bermejo J, de León-Ponce MD, Briones-Vega CG, Guerrero-Hernández A, Sandoval-Ayala OI, Sáenz-Coronado AG, et al. Síndrome de DRESS. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2013;51(3):330-5.
9. Estrella V, Baroni E, Leroux MB, Sánchez A, Bergero A, Fernández Bussy R. Síndrome de

- hipersensibilidad a anticonvulsivantes (SHA). *Rev Argent Dermatol.* 2007;88(1):46-54.
10. Cuellar L, Sehtman A, Del Sel JM, Allevato M, Cabrera H. Síndrome DRESS desencadenado por psicofármacos. *Act Ter Dermatol.* 2007;30:304-9.
 11. Phillips EJ, Chung W-H, Mockenhaupt M, Roujeau J-C, Mallal SA. Drug hypersensitivity: pharmacogenetics and clinical syndromes. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(3):S60-6.
 12. Castro Maldonado B, Callirgos Lozada CC, Rojas F, Leguía Cerna JA, Díaz-Vélez C. Evaluación de la

calidad de estructura y contenido de los formatos de consentimiento médico informado de los hospitales de la Región Lambayeque. Marzo-junio 2010. *Acta Médica Peru.* 2010;27(4):238-43.

Correspondencia

Iván García Gómez.

Correo: igarcia@scientiaceri.com

Revisión de pares

Recibido: 02/10/2015