Caso clínico
Ginecol Obstet Mex. 2020; 88 (12): 912-918.

Síndrome de DRESS y embarazo. Reporte de un caso

DRESS syndrome and pregnancy. A case report.

Adriana Galván-Luna,[1] Cynthia Jazmín Peña-Vega,[1] Jonhatan Torres-Torres[2]

Resumen

ANTECEDENTE: El síndrome de DRESS es una toxicodermia grave, infrecuente y potencialmente mortal.

CASO CLÍNICO: Paciente de 17 años, primigesta, con diagnóstico de epilepsia del lóbulo frontal, en tratamiento con 200 mg de carbamacepina cada 12 horas. Dos meses después del inicio del tratamiento le apareció exantema en la cara, el tronco y el abdomen; prurito y fiebre de 38.5 ºC. Recibió antihistamínicos y paracetamol, sin mejoría del cuadro. Tuvo eritema generalizado, placas hiperqueratósicas en la cara y el tronco, estomatitis y otitis media supurativa. Ingresó al área de terapia intensiva con 30 semanas de embarazo, con feto único vivo intrauterino, sin trabajo de parto y dermatosis en estudio. La atención multidisciplinaria se inició con el establecimiento del diagnóstico de síndrome de DRESS. El ultrasonido obstétrico reportó: hemodinamia fetal alterada y los estudios de laboratorio informaron: aumento de transaminasas. Se decidió interrumpir el embarazo mediante cesárea, indicada por sufrimiento del feto y deterioro en las condiciones de salud de la madre, que transcurrió sin complicaciones. La paciente continuó con el tratamiento establecido y ante la evolución clínica favorable se dio de alta del servicio médico.

CONCLUSIONES: Si bien el síndrome de DRESS es un trastorno excepcional, las pacientes embarazadas que lo sufren y tienen comorbilidades deben estudiarse cuidadosamente para identificar los factores de riesgo asociados con el padecimiento, para que el diagnóstico y el tratamiento sean oportunos. Cuando las pacientes se tratan de manera adecuada, el síndrome desaparece espontáneamente, con limitación del daño y recuperación sin complicaciones.

PALABRAS CLAVE: Síndrome de DRESS; embarazo; agentes antiepilépticos; epilepsia del lóbulo frontal; carbamacepina; fiebre; eritema; antihistamínicos; paracetamol; otitis media supurativa; sufrimiento fetal; cesárea; factores de riesgo.

Abstract

BACKGROUND: DRESS syndrome is a severe, infrequent, and life-threatening toxicodermia.

CLINICAL CASE: 17-year-old patient, primitive, diagnosed with frontal lobe epilepsy, treated with 200 mg of carbamazepine every 12 hours. Two months after the beginning of the treatment, exanthema appeared on the face, trunk and abdomen, itching and fever of 38.5 ºC. She was treated with antihistamines and paracetamol, without improvement. She had generalized erythema, hyperkeratotic plaques on face and trunk, stomatitis and suppurative otitis media. She was admitted to the intensive care area with diagnosis of 30 weeks of pregnancy, with single live intrauterine fetus, without labor and dermatosis under study. Multiple discipline care began with the establishment of the diagnosis of DRESS syndrome. Obstetric ultrasound reported: altered fetal hemodynamics and laboratory studies with increased transaminases. It was decided to terminate the pregnancy by cesarean section, indicated by fetal distress and deterioration in the mother's health conditions, without complications. It continued with the established treatment. Since the clinical evolution was favorable, she was discharged from the service.

CONCLUSIONS: Although DRESS syndrome is rare, physicians should be careful in the care of pregnant patients with comorbidities and identify risk factors that may be

[1] Residente de cuarto año de Ginecología y Obstetricia.
[2] Adscrito al servicio de Medicina Materno fetal.
Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México.

Recibido: junio 2020
Aceptado: julio 2020

Correspondencia
Adriana Galván Luna
naadri_10@hotmail.com

Este artículo debe citarse como
Galván-Luna A, Peña-Vega CJ, Torres-Torres J. Síndrome de DRESS y embarazo. Reporte de un caso. Ginecol Obstet Mex. 2020; 88 (12): 912-918.
https://doi.org/10.24245/gom.v88i12.4252

related to the condition for timely diagnosis and treatment. When patients are properly treated, the syndrome will disappear spontaneously, with limited damage and uncomplicated recovery.

KEYWORDS: DRESS syndrome; Pregnancy; Antiepileptic agents; Frontal lobe epilepsy; Carbamazepin; Fever; Erythema; Antihistamines; Paracetamol; Suppurative otitis media; Fetal distress; Cesarean section; Risk factors.

ANTECEDENTES

El acrónimo DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) lo acuñaron Bocquet y su grupo en 1966 para referirse a una reacción adversa a fármacos, concomitante con eosinofilia y síntomas sistémicos.[1,2] Esta reacción es rara, grave y multiorgánica; en la mayoría de los casos suele asociarse con agentes antiepilépticos, carbamacepina (27%), fenobarbital (6%) y fenitoína (4%), alopurinol (11%), dapsona y sulfonamidas.[3,4]

La incidencia estimada de síndrome de DRESS es de 1 a 1000 casos por cada 10,000 exposiciones farmacológicas o, bien, 0.4 casos por cada millón de habitantes en la población general.[4] La tasa de mortalidad es de 30%. El síndrome de DRESS se diferencia de otras reacciones farmacológicas en su inicio tardío, repercusión sistémica y curso prolongado.[3,5] Las manifestaciones graves se inician entre la segunda y sexta semanas de la administración del fármaco responsable, y pueden persistir o agravarse incluso después de suspender el medicamento.[6,7]

CASO CLÍNICO

Paciente de 17 años, primigesta, sin antecedentes heredofamiliares de importancia para el padecimiento actual, diagnosticada con epilepsia del lóbulo frontal tres meses previos a su ingreso al servicio de Neurología del Hospital General de México, en tratamiento con 200 mg cada 12 h de carbamacepina por vía oral. Después de dos meses de haber iniciado el tratamiento le apareció exantema en las extremidades superiores, prurito y fiebre de 38.5 °C en dos ocasiones. La paciente suspendió el tratamiento por decisión propia. Acudió a otra unidad hospitalaria en donde le prescribieron antihistamínicos y paracetamol, sin mejoría del cuadro clínico. Se agregaron: eritema generalizado, placas hiperqueratósicas en la cara y el tronco, estomatitis y otitis media supurativa, por lo que fue enviada al servicio de Ginecología y Obstetricia, donde ingresó con 30 semanas y 4 días de embarazo, establecido por la fecha de la última menstruación; con feto único, vivo, sin trabajo de parto; dermatosis en estudio, con posible diagnóstico de síndrome de DRESS.

Los estudios de laboratorio reportaron leucocitosis, eosinofilia y altas concentraciones de transaminasas (**Cuadro 1**). En el tratamiento multidisciplinario participaron: neurólogo, dermatólogo, oftalmólogo y un especialista en Medicina Materno-fetal. La paciente registró 5 puntos en la escala RegisScar[8] (**Cuadro 2**). Ante la falta de respuesta al tratamiento se cambió a 1 g cada 12 h de levetiracetam y 50 mg al día de prednisona, ambos por vía oral (dosis de 1 mg/kg/día) y emoliente tópico. La paciente continuó

Cuadro 1. Exámenes de laboratorio

Exámenes de laboratorio	Ingreso	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 8	Día 9	Día 10	Egreso
	Embarazo					Puerperio inmediato	Puerperio mediato		
Leucocitos	15.3 x 10^3/µL	11.9 x 10^3/µL	11.3 x 10^3µL	9.7 x 10^3/µL	9.5 x 10^3/µL	13.3 x 10^3/µL	12.1 x 10^3/µL	8.4 x 10^3/µL	8.8 x 10^3/µL
Eosinófilos	4.6%	1%	0.6%	0.4%	0.5%	-	6%	6.6%	14.2%
Neutrófilos	61.8%	64.8%	61.5%	70%	67.5%	70.3%	55.7 %	53.2%	49.5%
Hemoglobina	10.9 g/dL	10.6 g/dL	10.1 g/dL	9.4 g/dL	10.2 g/dL	9.4 g/dL	8.8 g/dL	8.9 g/dL	9.1 g/dL
Plaquetas	364 x 10^3/µL	324 x 10^3/µL	305 x 10^3/µL	251 x 10^3/µL	230 x 10^3/µL	212 x 10^3/µL	244 x 10^3/µL	429 x 10^3/µL	428 x 10^3/µL
Tiempo de protrombina	10.8 seg.	11.8 seg.	11.3 seg.	13.2 seg.	12.5 seg.	14.7 seg.	12.2 seg.	12.4 seg.	12.5 seg.
Tiempo de trombina	14.1 seg.	16 seg.	15.1 seg.	21.9 seg.	21.2 seg.	23.9 seg.	16.4 seg.	20.6 seg.	21.2 seg.
Tiempo parcial de tromboplastina activada	21.3 seg.	24.4 seg.	22.2 seg.	26.8 seg.	24.3 seg.	28.9 seg.	25.4 seg.	24.6 seg.	23.6 seg.
Fibrinógeno	396 mg/dL	361 mg/dL	401 mg/dL	251 mg/dL	231 mg/dL	280 mg/dL	378 mg/dL	222 mg/dL	235 mg/dL
Glucosa	83 mg/dL	97 mg/dL	112 mg/dL	88 mg/dL	82 mg/dL	91 mg/dL	77 mg/dL	124 mg/dL	88 mg/dL
Urea	16.2 mg/dL	12.9 mg/dL	11.3 mg/dL	8.9 mg/dL	11.3 mg/dL	21.5 mg/dL	14 mg/dL	20 mg/dL	35.4 mg/dL
Creatinina	0.6 mg/dL	0.5 mg/dL	0.3 mg/dL	0.4 mg/dL	0.4 mg/dL	0.4 mg/dL	0.4 mg/dL	0.4 mg/dL	0.4 mg/dL
Bilirrubina directa	1.5 mg/dL	2.7 mg/dL	4.3 mg/dL	4.5 mg/dL	1.5 mg/dL	5.6 mg/dL	4.9 mg/dL	1.9mg/dL	1.3 mg/dL
Bilirrubina indirecta	0.79 mg/dL	1.23mg/dL	1.62 mg/dL	2.04 mg/dL	0.79 mg/dL	2.5 mg/dL	2.55 mg/dL	1.71 mg/dL	1.27 mg/dL
Alanina aminotransferasa (ALT)	96 U/L	203 U/L	370 U/L	457 U/L	511 U/L	1323 U/L	944 U/L	254 U/L	158 U/L
Aspartato aminotransferasa (AST)	198 U/L	467 U/L	684 U/L	781 U/L	825 U/L	2378 U/L	679 U/L	58 U/L	47 U/L
Deshidrogenasa láctica	255 U/L	572 U/L	589 U/L	474 U/L	489 U/L	1106 U/L	397 U/L	285 U/L	310 U/L
Procalcitonina	1.450 ng/mL	-	-	1.670 ng/mL	2.240 ng/mL	2.430 mg/dL	-	-	0.30 ng/mL

https://doi.org/10.24245/gom.v88i12.4252

Cuadro 2. Criterios de tres diferentes consensos para establecer el diagnóstico de síndrome de DRESS, según los hallazgos clínicos y de laboratorio de la paciente[8]

Bocquet y colaboradores[1]		RegiSCAR		J-SCAR	
Criterio	**Paciente**	**Criterio**	**Paciente**	**Criterio**	**Paciente**
Erupción cutánea relacionada con fármacos*	**Erupción cutánea relacionada con fármacos.**	Erupción cutánea aguda.*	Erupción cutánea aguda* que inicia en la cara, el tronco y el abdomen.	Erupción maculopapular durante 3 semanas o más después de iniciar el tratamiento con algún fármaco.	**Exantema en la cara, el tronco y el abdomen dos meses posteriores a la ingestión de carbamacepina.**
Anormalidades hematológicas:* concentración de eosinófilos mayor de 1.5 x10^9/L; linfocitos atípicos.	**Leucocitosis 15.3 x 10^3/µL. Neutrófilos 61.8% Eosinófilos 4.3%.**	Hospitalización.	Hospitalización.	Síntomas clínicos persistentes después de suspender el fármaco causal.	**Suspensión del tratamiento, pero continúa con exantema, eritema.**
Afectacion sistémica:* adenopatías de 2 cm de diámetro; hepatitis con elevación de transaminasas dos veces de lo normal; nefritis intersticial; neumonitis intersticial; miocarditis.	**Hepatitis con elevación de transaminasas. Bilirrubina directa 5.6 mg/dL. Bilirrubina indirecta 2.5 mg/dL. Bilirrubina total 8.1 mg/dL. ALT* 1323 U/L. AST** 2378 U/L.**	Sospecha de reacción causada por fármacos.* Fiebre mayor de 38 ºC.** Crecimiento de ganglios linfáticos en más de dos sitios.** Afectación de dos o más órganos.** Anormalidades hematológicas:** linfocitosis o linfopenia, eosinofilia; trombocitopenia.	**Antecedente de ingestión de carbamacepina. Fiebre mayor de 38.5 ºC. Bilirrubina directa 5.6 mg/dL. Bilirrubina indirecta 2.5 mg/dL. Bilirrubina total 8.1 mg/dL. ALT 1323 U/L. AST 2378 U/L.** Leucitosis 15.3 x 10^3/µL. Neutrófilos 61.8%. Eosinófilos 4.3%.	Fiebre mayor de 38 ºC. Anormalidades hepáticas (ALT > 100/L) o afectación de otros órganos. Anormalidades leucocitarias: leucocitos (mayor de 11 x 10^9/L); linfocitos atípicos (mayor de 5%): eosinofilia (mayor de 1.5x10^9/L). Linfadenopatías. Reactivación del Herpes virus-6.	**Fiebre mayor de 38.5 ºC. Bilirrubina directa 5.6 mg/dL. Bilirrubina indirecta 2.5 mg/dL. Bilirrubina total 8.1 mg/dL. ALT 1323 U/L. AST 2378 U/L.** Leucitosis 15.3 x 10^3/µL. Neutroófilos 61.8%. **Eosinófilos 4.3%.**

* Alanina aminotransferasa. ** Aspartato aminotransferasa

con elevada concentración de transaminasas y eosinofilia. Se estableció el diagnóstico de síndrome de DRESS. El ultrasonido obstétrico no mostró alteraciones, pero el de hígado y vía biliar reportó hepatomegalia, sin datos ecográficos de lesión focal ni difusa, y vesícula biliar normal. Permaneció en tratamiento con prednisona y se agregó ácido ursodesoxicólico (15 mg/kg/día). Ante la persistencia de la alta concentración de transaminasas y la alteración de la hemodinamia fetal (**Figura 1**) se decidió la interrupción del embarazo por cesárea, con la finalidad de mejorar el pronóstico de la madre y el feto. La atención obstétrica trascurrió sin complicaciones; nació un varón de 1600 g, talla 42 cm, Apgar 6 y 9 y Capurro de 33.4 semanas. En el puerperio continuó en tratamiento con el corticosteroide establecido y permaneció en vigilancia en el servicio de Medicina Materno-Fetal. La paciente evolucionó favorablemente. Se dio de alta del hospital dos semanas posteriores a su ingreso, con disminución de la concentración de transaminasas (**Cuadro 1**). Una semana después acudió a seguimiento en

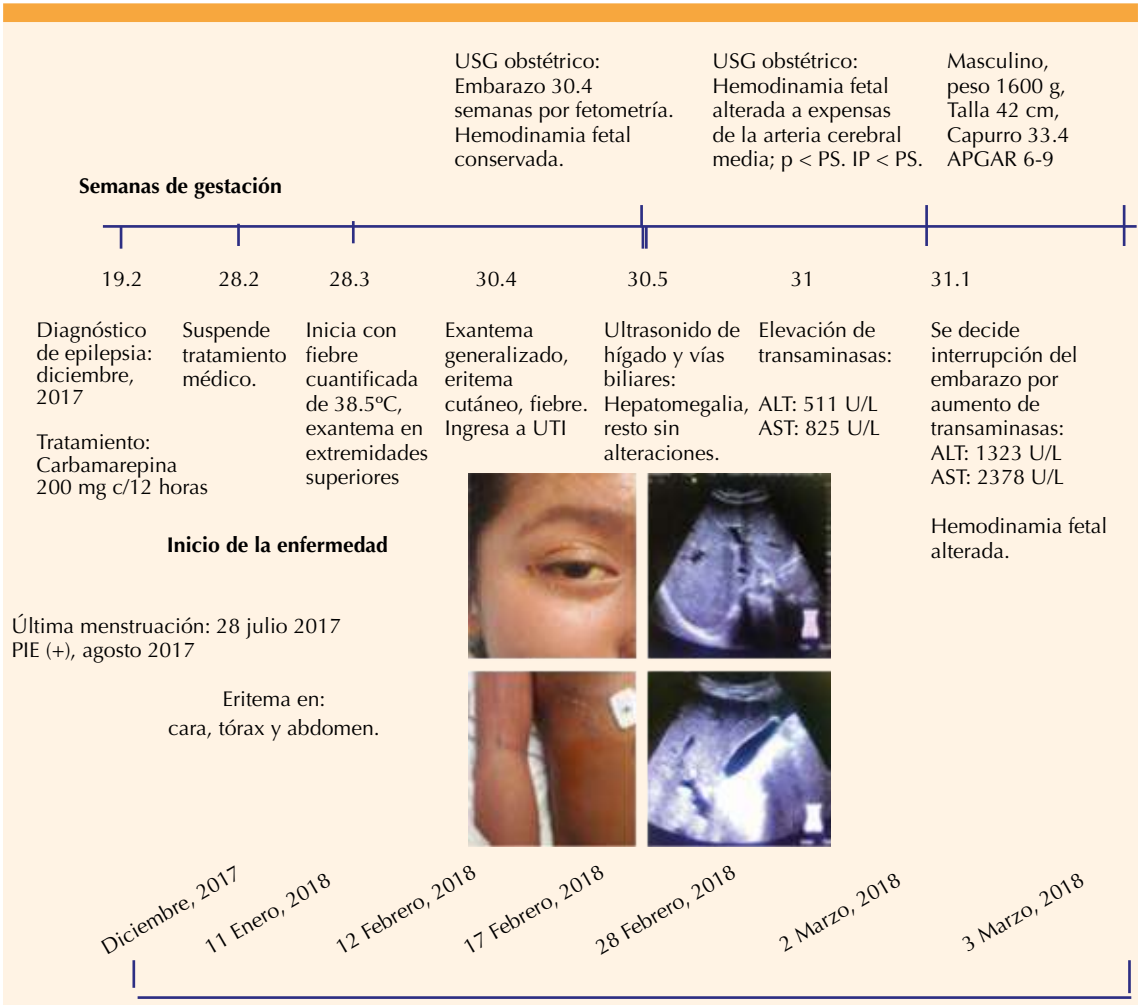


Figura 1. Línea del tiempo.

la consulta externa y no se reportaron complicaciones. En el puerperio tardío no se observaron alteraciones aparentes. El recién nacido se dio de alta del hospital.

DISCUSIÓN

La edad promedio de las pacientes con síndrome de DRESS es de 40.7 ± 20.9 años, con una proporción de 53% en hombres y 47% en mujeres.[4]

Entre los factores de riesgo se incluyen: sexo femenino, raza negra, cursar con embarazo o lactancia, antecedente de alcoholismo crónico, consumo de fármacos hepatotóxicos, antecedentes personales o familiares de síndrome de DRESS, inmunodeficiencias primarias o adquiridas, y neoplasias. Los factores de riesgo asociados en la paciente de este estudio fueron: género femenino y en curso del embarazo. El único antecedente relacionado con el fármaco fue la prescripción de carbamacepina.

https://doi.org/10.24245/gom.v88i12.4252

La patogenia de la enfermedad no se conoce con exactitud, pero quizá intervienen factores inmunológicos, metabólicos e inflamatorios. Los mecanismos de acción planteados incluyen:

1. **Asociación con reactivaciones virales:** la inmunosupresión es un factor de riesgo frecuentemente reportado en el síndrome de DRESS. Alteración en las concentraciones de linfocitos B e inmunoglobulinas en suero (IgG, IgA e IgM) que demuestra supresión inmunitaria, que puede reactivar diferentes tipos de virus (herpes, VIH, Epstein-Barr y citomegalovirus).[4]

2. **Farmacogenética:** las teorías más aceptadas comprenden la deficiencia genética de enzimas desintoxicantes que facilitan el almacenamiento de metabolitos de los fármacos que se enlazan con macromoléculas celulares y desencadenan la muerte celular o inducen una respuesta inmunitaria secundaria. Los medicamentos más estudiados que provocan el síndrome de DRESS son los anticonvulsivos; éstos se metabolizan por la citocromo P450 y desactivan la función de las enzimas epóxido hidroxilasa o glutatión transferasa, con la subsiguiente producción de metabolitos reactivos, que se modifican y enlazan con proteínas celulares para inducir una respuesta inmunitaria.[6,8-11]

El eritema maculopapular suele ser pruriginoso y evoluciona a eritrodermia con descamación. La cara, el tronco y las extremidades superiores son los primeros sitios afectados y, posteriormente, las extremidades inferiores. Existen, además, manifestaciones graves de inicio tardío entre la segunda y sexta semanas de la administración del fármaco responsable, y todos sus componentes pueden persistir o agravar el síndrome, incluso después de suspender el fármaco.[4,11]

El diagnóstico es difícil de establecer debido a las alteraciones clínicas y de laboratorio. Hasta la fecha no existen criterios de referencia para establecer el diagnóstico de síndrome de DRESS. Se han organizado diferentes consensos para normar el establecimiento del diagnóstico, el primero fue el de Bocquet y colaboradores, y los más recientes son los del Comité Japonés de Investigación de Reacciones Adversas Cutáneas Severas (J-SCAR; del inglés, *Japanese Research Committee on Severe Cutaneous Adverse Reaction*) y el del grupo de Registro de Reacción Adversa Cutánea (RegiSCAR). Con base en estos, se hace una comparación con los diferentes consensos y datos encontrados en la paciente del caso.[8] **Cuadro 2**

El diagnóstico diferencial se establece con otro tipo de reacciones cutáneas inducidas por fármacos, por ejemplo: síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, pustulosis exantemática aguda generalizada, pseudolinfoma inducido por medicamentos, lupus eritematoso agudo e infecciones virales (parvovirus B19 y 6).[6,9,12]

El primer paso en el tratamiento del síndrome de DRESS consiste en suspender el medicamento implicado en la reacción adversa. El control de los síntomas se consigue con la administración de antipiréticos, corticosteroides tópicos y soporte hidroelectrolítico. Los esteroides sistémicos representan el tratamiento de elección en el síndrome de DRESS. La dosis mínima de inicio es de 1 mg/kg/día de prednisona, o su equivalente, con reducción gradual durante 3 a 6 meses después de la estabilización clínica, con la finalidad de evitar recidivas.[6,9,11-14] Los pacientes que no consiguen una reacción satisfactoria o en quienes se exacerban los síntomas con corticosteroides por vía oral o tienen afectación visceral significativa pueden recibir un ciclo de metilprednisolona pulsada, por vía intravenosa, en dosis de 30 mg/kg, durante 3 días.[14]

Los pacientes con síndrome de DRESS suelen tener una evolución benigna después de suspender el fármaco responsable de la alteración y curación con corticosteroides sistémicos. En promedio, la fiebre cede después de 2 días y el eritema en 10 y la normalización de las pruebas de función hepática en 33.[4]

CONCLUSIONES

El sindrome de DRESS es una toxicodermia grave, de tipo idiosincrático, subdiagnosticada y potencialmente mortal. Es importante el diagnóstico y tratamiento oportunos, con la participación de un equipo multidisciplinario para que la curación sea completa y sin complicaciones. El embarazo es un estado de inmunosupresión no exento del trastorno, por lo que el médico debe estar informado, con la intención de proceder de manera oportuna y mejorar el pronóstico de la madre y su hijo.

REFERENCIAS

1. Bocquet H, et al. Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms: DRESS). Sem Cutan Med Surg 1996; 15 (4): 250-57. doi: 10.1016/s1085-5629(96)80038-1
2. Walsh SA, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a clinical update and review of current thinking. Clin Exp Dermatol 2011; 36 (1): 6-11. doi: 10.1111/j.1365-2230.2010.03967.x.
3. Sultan SJ, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: manifestations, treatment, and outcome in 17 patients. Int J Dermatol 2015; 54 (5): 537-42. doi: 10.1111/ijd.12331.
4. Muciño J, et al. Síndrome de DRESS. Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2013; 51 (3): 330-335. https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=41731
5. Picard D, et al. Recurrence of drug-induced reactions in DRESS patients. J Eur Acad Dermatol Venereol 2014; 29 (4): 801-4. doi: 10.1111/jdv.12419.
6. Descamps V, et al. Síndrome DRESS. EMC-Dermatol 2016; 50 (3): 1-9. http://dx.doi.org/10.1016/S1761-2896(16)79892-X
7. Chaiken BH, et al. Dilantin sensitivity; report of a case of hepatitis with jaundice, pyrexia and exfoliative dermatitis. N Engl J Med 1950; 242: 897-8. doi: 10.1056/NEJM195006082422304
8. Husain Z, et al. DRESS syndrome Part I. Clinical perspectives. J Am Acad Dermatol 2013; 68 (5): 693.e1-693.e14. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.01.033
9. González A, et al. Síndrome Dress. A propósito de un reporte de caso en el Hospital Militar Central. Neuroci Colombia 2015; 22 (4): 301-307. http://www.acncx.org/images/revistas/pdf/diciembre2015.pdf
10. Kremić Z, et al. Dress Syndrome - A Case Report. Serbian J Dermatol Venereol 2016; 8 (2): 95-100. https://doi.org/10.1515/sjdv-2016-0009
11. Londoño H, et al. Síndrome de Dress inducido por anticonvulsivos e insuficiencia hepática fulminante. Rev Fac Med 2017; 65 (1): 165- 168. http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v65n1.51919
12. Sosa A, et al. Síndrome de DRESS: presentación de caso y revisión de literatura. Rev Med Hondur 2017; 85 (3 y 4): 116-119. http://www.bvs.hn/RMH/pdf/2017/pdf/Vol85-3-4- 2017-12.pdf
13. Díaz V, et al. Hallazgos clínicos, etiológicos y terapéuticos en la reacción a los medicamentos con síndrome de eosinofilia y síntomas sistémicos (Dress), cuatro años de experiencia en un Hospital Mexicano de tercer nivel. Rev Med Hosp Gen Méx 2016; 79 (2): 55-62. http://dx.doi.org/10.1016/j.hgmx.2015.08.004
14. Gómez-Cerdas MT, et al. Síndrome de DRESS: abordaje diagnóstico y terapéutico. Rev Med Sinergia 2019; 4 (6):60-72. https://doi.org/10.31434/rms.v4i6.244

https://doi.org/10.24245/gom.v88i12.4252