

Síndrome DRESS asociado a fenitoína: informe de caso

Álvaro Vallejos Narváez, Julián Ernesto Canal Forero, David Felipe Salazar Peña,
Javier Alexander Pérez López, Gabriel Esteban Acelas González,
David Alejandro Rojas Carvajal y Javier Alejandro García Salazar

RESUMEN

El síndrome DRESS es una reacción adversa dermatológica que puede presentarse debido a diversos medicamentos, y constituye uno de los diagnósticos más importantes por encima del síndrome de Stevens-Johnson.

Se trata de un caso relacionado con una reacción adversa de muy baja frecuencia, que está documentada en la literatura científica, a varios medicamentos, entre ellos la fenitoína. Por lo mencionado, la publicación de estos casos resulta escasa y limitada.

Las principales preocupaciones del paciente relacionadas con su cuadro clínico radicaban en el gran compromiso cutáneo que lo llevó a hospitalización, dolor e incomodidad, por el cual recurrió al manejo tópico generalizado con vaselina. Los hallazgos clínicos relevantes fueron: eosinofilia severa, ulceraciones cutáneas, hepatitis química y fiebre.

Con los hallazgos del cuadro clínico y la evaluación de la escala RegiSCAR se hace el diagnóstico de síndrome DRESS inducido por fenitoína. Se suspende la fenitoína, se inicia levetiracetam y se administran corticosteroides y acetaminofén con evolución favorable.

Palabras clave: fenitoína, reacción adversa a medicamentos, síndrome de hipersensibilidad a fármacos, eosinofilia, exantema.

DRESS SYNDROME ASSOCIATED WITH PHENYTOIN: CASE REPORT

ABSTRACT

DRESS syndrome is a dermatological adverse reaction can occur due to various medications, being one of the most important diagnoses above Steven-Johnson syndrome.

This is a case related to a very low frequency adverse reaction that is documented in the scientific literature to several medicines among those, the phenytoin. Therefore, the publication of these cases is scarce and limited. The main concerns of the patients related to their clinical picture were due to the great cutaneous compromise that lead to hospitalization, pain and discomfort for which they resorted to generalized topical management with vaseline (petrolatum). Relevant clinical findings were severe eosinophilia, skin ulcerations, chemical hepatitis and fever.

With clinical picture findings and evaluation of the RegiSCAR scale, the diagnosis of Phenytoin-induced DRESS syndrome is made. Phenytoin is discontinued, levetiracetam is started and corticosteroids and acetaminophen are administered with favorable evolution.

Key words: phenytoin, drug-related side effects and adverse reactions, drug hypersensitivity syndrome, eosinophilia, exanthema.

Rev. Hosp. Ital. B.Aires 2021; 41(1): 21-25

INTRODUCCIÓN

El síndrome DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) es catalogado como una reacción adversa tardía infrecuente, desencadenada por múltiples medicamentos entre los cuales se asocian con mayor frecuencia los anticonvulsivantes (carbamazepina), las sulfas (sulfasalazina) y el alopurinol¹. La incidencia varía entre 1-1000 y 1-10 000 personas¹⁻⁶. La fenitoína se ha descrito como responsable de este cuadro clínico con una incidencia de 2,3-4,5/10 000 pacientes que reciben este medicamento⁴. La tasa de mortalidad se estima en aproxi-

madamente el 10% de los casos, principalmente asociada a una disfunción hepática^{1-3, 6}. Pese a que su etiología no está muy bien esclarecida, se considera como una reacción de hipersensibilidad mediada por células T^{5, 7}. Se han descrito múltiples manifestaciones clínicas; sin embargo, las más frecuentes y relevantes para su diagnóstico siguen siendo *rash* cutáneo (exantema), el cual compromete más del 50% de la superficie corporal, la hipereosinofilia y el compromiso hepático^{1-4, 6-8}.

CASO CLÍNICO

Un hombre de 53 años con diagnóstico de neurocisticercosis presentó crisis convulsivas generalizadas de tipo tónico-clónicas. Se inició tratamiento farmacológico con albendazol (400 mg/día) y fenitoína (300 mg/día).

Luego del diagnóstico, el paciente presentó exantema urticariforme, localizado exclusivamente en región dorsal. Cuatro días después presentó un mayor compromiso cu-

Recibido: 29/7/20

Aceptado: 19/11/20

Farmacología Clínica (A.V.N.), Facultad de Medicina (J.E.C.F., D.F.S.P., J.A.P.L., G.E.A.G., D.A.R.C., J.A.G.S.). Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Hospital de San José, Bogotá, Colombia.

Correspondencia: alvaro.vallejos@hospitalitaliano.org.ar

táneo, caracterizado por exantema difuso de tipo máculo-papular extendido a las extremidades (Fig. 1). Consulta por Urgencias, donde le aplican diclofenaco en ampolla, continuando aún el manejo con fenitoína.

Las lesiones cutáneas se tornaron descamativas, dolorosas, pruriginosas y generalizadas, con predominio en las extremidades (Fig. 2). Presentó fiebre de 38.8 °C por lo cual fue ingresado en el hospital; le realizaron diferentes exámenes paraclínicos y encontraron pruebas de función hepática aumentadas, por lo cual fue trasladado a nuestra Institución. Ingresó febril, con lesiones cutáneas generalizadas y un marcado compromiso hepático. Al examen físico se encontró un paciente en regulares condiciones generales, con astenia, adinamia, taquicardia y fiebre (39 °C). Al examen dermatológico se evidenció un exantema de tipo máculo-papular eritematoso, pruriginoso, descamativo y generalizado, con compromiso principalmente en cara, cuello y tórax, que se extendía a miembros superiores e inferiores.

Se le realizaron exámenes de laboratorio que evidenciaron: leucocitosis (27 700 células × mL), eosinofilia (9200 células × mL), alanina aminotransferasa (ALT) 231 U/L y aspartato aminotransferasa (AST) 119 U/L, nitrógeno ureico 30 mg/dL y creatinina 1,2 mg/dL. Con estos hallazgos clínicos y paraclínicos, se sospecha síndrome DRESS asociado a fenitoína, se reemplaza esta por levetiracetam 500 mg cada 12 horas. Se administran antipiréticos y corticosteroides (Fig. 3).



Figura 1. Exantema máculo-papular difuso en miembros superiores e inferiores como manifestación del síndrome DRESS.



Figura 2. Evolución de las lesiones exantemáticas eritematosas con tendencia generalizada asociada al síndrome DRESS.

Luego de esto presentó una evolución satisfactoria durante los 7 días de hospitalización, temperatura de 36.8 °C y mejoría progresiva de los exámenes de laboratorio, los cuales informaron leucocitosis en 23 800, hipereosinofilia en 8000, ALT y AST en 109 U/L y 48 U/L respectivamente, BUN 14 mg/dL y creatinina 0,6 mg/dL. Se le da el alta hospitalaria con levetiracetam (Fig. 3).

DISCUSIÓN

El síndrome DRESS es una reacción adversa tardía infrecuente, desencadenada por múltiples medicamentos como los anticonvulsivantes (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, lamotrigina), sulfas (sulfasalazina), alopurinol, antibióticos (amoxicilina, vancomicina, doxiciclina, linezolid), antidepresivos (amitriptilina), AINE (ibuprofeno), IECA (captopril), betabloqueantes (atenolol), antivirales (abacavir) y anticuerpos monoclonales (denosumab), entre otros^{1,2,7,9}.

La incidencia del síndrome DRESS varía de 1:1000 a 1:10 000 en pacientes expuestos a medicamentos causantes¹⁻⁶. Los anticonvulsivantes aromáticos como carbamazepina o fenobarbital son la causa más común⁶. También se ha documentado un 80% de reactividad cruzada entre anticonvulsivantes⁴. La fenitoína se ha descrito como responsable de este cuadro clínico con una incidencia de 2,3-4,5/10 000 pacientes que reciben dicho medicamento⁴. El síndrome DRESS es mucho más común que el síndrome de Stevens-Johnson (SJS) o la necrólisis epidérmica tóxica

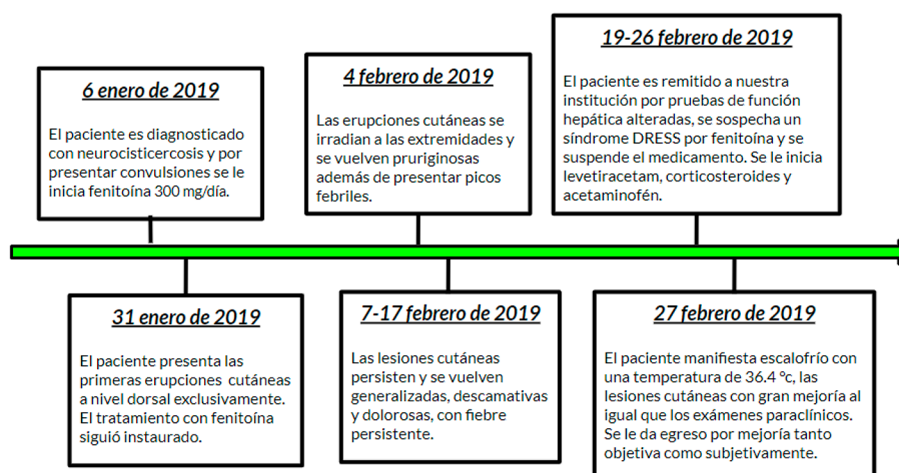


Figura 3. Cronología del caso clínico. Información tomada de la historia clínica del paciente que reposa en los archivos del Hospital de San José, Bogotá, Colombia.

(NET). Se ha documentado una edad promedio en hombres de aproximadamente 51,4 años y en mujeres de 55,7 años. La tasa de mortalidad oscila entre el 10 y el 20%, siendo la insuficiencia hepática la principal causa de muerte en estos pacientes^{1-3,5,6,9}.

Actualmente no está del todo esclarecida su patogenia. Pese a que se considera una reacción de hipersensibilidad mediada por linfocitos T^{5,7}, se han propuesto varias teorías, de las cuales deben manifestarse 2 para que se desarrolle el síndrome⁵:

- 1) Componente genético que altera la respuesta inmunitaria, especialmente polimorfismos en el gen HLA⁵.
- 2) Factores desencadenantes como una infección viral *de novo* o por reactivación. El HHV-6 es el más frecuente^{1,2,4,6}.
- 3) Fallo en el metabolismo de los medicamentos. En el caso de los anticonvulsivantes aromáticos como la fenitoína son metabolizados a óxido de areno (metabolito tóxico) por medio del CYP450. Este metabolito es convertido posteriormente a un metabolito no tóxico por la enzima epóxido hidrolasa o la glutatión transferasa.

En los casos de síndrome DRESS, la acción enzimática de la epóxido hidrolasa es deficiente^{2,8}, lo que lleva a una acumulación de óxido de areno, el cual a su vez genera toxicidad celular y alteración de la respuesta inmunitaria mediada por IL-5, la cual a su vez induce migración de eosinófilos y la consecuente hipereosinofilia. Esto puede llevar a la reactivación viral, probablemente la causante de las alteraciones tisulares, especialmente en la piel^{2,4,8}. Otro mecanismo fisiopatológico del síndrome DRESS incluye defectos en la eliminación de los metabolitos activos de los fármacos, así como el retardo en su acetilación, lo cual da lugar a la acumulación de metabolitos reactivos capaces de desencadenar reacciones inmunológicas y de reactivar virus de la familia *Herpesviridae*, incluido el

virus de Epstein-Barr y el virus del herpes humano tipo 6 (HHV-6)¹⁰.

También se han descrito polimorfismos en el CYP450 y las isoformas del CYP2C9 frecuentemente asociado a la fenitoína^{3,11}.

Las manifestaciones clínicas pueden aparecer de 2 hasta 13 semanas después del inicio del medicamento causante, incluso dentro de las primeras horas si existe una sensibilización previa, y pueden llegar a persistir o agravarse a pesar de interrumpir el fármaco^{12,13}. Con fenitoína se han informado entre 17 y 21 días posteriores a su administración, encontrando principalmente fiebre persistente por semanas que oscila entre 38 y 40 °C, con predominio en la mañana, y *rash* cutáneo que progresa rápidamente a ser generalizado^{1,2,4,5}. La temperatura en este paciente osciló entre 38.8 y 40 °C, siendo este uno de los signos relacionados con el síndrome DRESS.

A continuación, se describen las manifestaciones más relevantes por sistemas:

El compromiso dermatológico está presente en el 73-100% de los pacientes³; se manifiesta principalmente como lesiones máculo-papulares, eritrodermia, dermatitis exfoliativa y pustulosis. Estas lesiones pueden llegar a comprometer la parte superior del tronco y se extienden rápidamente a las extremidades y cara, pudiendo afectar más del 50% de la superficie corporal^{3,6}. Se han descrito casos de síndrome DRESS sin *rash* cutáneo, razón por la cual es fundamental investigar y descartar las otras manifestaciones que pueden presentarse simultáneamente². En el paciente se evidenció la presencia de lesiones máculo-papulares descamativas de inicio en región dorsal con posterior extensión a las extremidades.

El hígado es el órgano más afectado presente en el 75-94% de los pacientes¹⁻³, y el fallo hepático, la principal causa

de muerte. Se manifiesta con elevación de transaminasas sugestiva de hepatitis o hepatomegalia. En los casos que cursan con ictericia se ha informado que aumenta hasta en un 50% el riesgo de mortalidad^{5,7}. Acorde con la literatura, en el paciente, las transaminasas estuvieron elevadas, con unos valores de ALT 231 U/L y AST 119 U/L.

Las manifestaciones hematológicas descriptas como leucocitosis, asociada a hipereosinofilia marcada, están presentes en el 65-95% de los pacientes³ y se van incrementando proporcionalmente al tiempo de uso del medicamento. Así se interrumpe el medicamento causante, esas manifestaciones pueden agravarse o persistir durante 1 a 2 semanas^{1,7}. Otro hallazgo relevante en el cuadro hemático es la linfocitosis atípica, similar a la mononucleosis^{2,3,4,9}. El paciente de este informe presentó una eosinofilia marcada persistente, compatible con lo descripto en la literatura.

El compromiso renal se asocia principalmente al uso de alopurinol^{2,3}, que puede desencadenar nefritis intersticial severa, necrosis tubular aguda y fallo renal. Se manifiesta con aumento de BUN y creatinina en sangre, presencia de albúmina e incluso eosinófilos en orina³⁻⁵.

El diagnóstico se basa principalmente en la detección tanto de criterios clínicos como de laboratorio. Sobre esta base se diseñaron una serie de escalas como RegiSCAR^{1-3,5,7,8} (*Registry of Severe Cutaneous Adverse Reaction*) (Cuadro 1) y J-SCAR^{2,7} (*Japanese Research Committee on Severe Cutaneous Adverse Reaction*) para diagnosticar y clasificar el síndrome DRESS. Además, permiten diferenciarlo de otras patologías como el síndrome de Stevens-Johnson o NET, los cuales son los principales diagnósticos diferenciales. Para el diagnóstico del paciente se aplicó la escala RegiSCAR con la cual se obtuvo una puntuación de 6 puntos que la categorizó como un diagnóstico confirmado (véase Cuadro 1). Es fundamental reconocer y retirar tempranamente el medicamento sospechoso que está generando el síndrome DRESS. Cuando no está claro el medicamento causante, se debe hacer un análisis clínico para definir qué medicamento suspender².

No existe consenso, pero los corticosteroides sistémicos se consideran el recurso de referencia (*gold standard*) para el manejo de los síntomas clínicos agudos⁷, pues inhiben la IL-5, produciendo una disminución del reclu-

Cuadro 1. Criterios diagnósticos y puntaje RegiSCAR para el síndrome DRESS. Tomada y modificada de Cacoub P, et al.¹.

Manifestaciones	Escala diagnóstica RegiSCAR		
	Sí	No	Desconocido
Fiebre >38.5 °C	0	-1	-1
Linfocitos atípicos	1	0	0
Eosinofilia		0	0
700-1499 o 10-19%	1		
>1500 o >20%	2		
Compromiso cutáneo		0	0
Extensión > 50% del exantema	1	0	
Exantema sugerente de DRESS	1	-1	
Biopsia sugerente de DRESS	0	-1	
Órganos afectados (hígado, riñón, músculo, corazón, páncreas, otro)		0	0
Solo 1 órgano	1		
2 o más órganos	2		
Mejoría en más de 15 días	0	-1	-1
Puntaje total			
< 2 = Descartado	2- 3 = Posible		
4-5 = Probable	> 5 = Confirmado		

RegiSCAR: *Registry of Severe Cutaneous Adverse Reaction*.

tamiento de eosinófilos y mejoría de las manifestaciones clínicas⁶.

El uso de prednisona 1 mg/kg/día está indicado de manera rutinaria en estos pacientes^{2,5,8}. En los casos graves se sugiere el uso de metilprednisolona 30 mg/kg intravenosa (IV) durante 3 días, con un estrecho control del cuadro hemático y pruebas de función hepática^{4, 8}.

En casos sin respuesta a los corticosteroides sistémicos, otros medicamentos como ciclofosfamida, ciclosporina y rituximab han tenido resultados potencialmente beneficiosos. El uso de inmunoglobulinas IV 2 mg/kg durante 5 días se recomienda en pacientes con signos que amenacen la vida, como insuficiencia renal o respiratoria^{2, 3}.

CONCLUSIÓN

El síndrome DRESS es más que una reacción de hipersensibilidad inducida por medicamentos, ya que debido a su patogenia y gran compromiso multiorgánico puede llegar a ser fatal en algunas circunstancias. Pese a que los casos por fenitoína son relativamente bajos, es de vital importancia detectarlos tempranamente y suspender el medicamento de inmediato. Los corticosteroides sistémicos son el recurso de preferencia en el manejo de los síntomas clínicos agudos; unido a esto se debe iniciar tratamiento analgésico y antipirético. En los casos graves se recomienda el uso de metilprednisolona o inmunoglobulinas IV con el fin de reducir el riesgo de insuficiencia renal o respiratoria.

Conflictos de interés: los autores declaran no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS

- 1) Cacoub P, Musette P, Descamps V, et al. The DRESS syndrome: a literature review. *Am J Med.* 2011;124(7):588-97.
- 2) Waseem D, Muzamil L, Najeebullah S, et al. Dress syndrome: a review and update. *Skin Dis Skin Care.* 2016;1(1):8.
- 3) Cho YT, Yang CW, Chu CY. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an interplay among drugs, viruses, and immune system. *Int J Mol Sci.* 2017;18(6):1243.
- 4) De A, Rajagopalan M, Sarda A, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: an update and review of recent literature. *Indian J Dermatol.* 2018;63(1):30-40.
- 5) Londoño-Arcila HF, Guerra-Pabón MA, Hernández-Revelo CD, et al. Anticonvulsivantes inducen síndrome de reacción a drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) con falla hepática fulminante. *Rev Fac Med.* 2017;65(1):165-168.
- 6) Fernández Reyes MM, Ramírez Rosales A, Guerrero Izaguirre I, et al. Síndrome DRESS. *Dermatol Rev Mex.* 2018;62(6):522-528.
- 7) Shiohara T, Mizukawa Y. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DiHS)/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an update in 2019. *Allergol Int.* 2019;68(3):301-308.
- 8) Gupta T. Valproate-induced drug rash eosinophilia with systemic symptoms syndrome: an unknown hepatotoxicity. *Euroasian J Hepatogastroenterol.* 2019;9(2):102-103.
- 9) Al-Attar M, De Santis M, Massarotti M. DRESS syndrome in response to Denosumab: first documented case report. *Bone Rep.* 2019;12:100239.
- 10) Alonso Marín J, Ortega MA, Sánchez IP, et al. Síndrome de hipersensibilidad a medicamentos con exantema, eosinofilia y síntomas sistémicos inducido por carbamazepina. *Biomédica.* 2017;37(2):150-157.
- 11) Yaşar Ü. The role of pharmacogenetics of cytochrome P450s in phenytoin-induced DRESS syndrome. *Cent Eur J Immunol.* 2018;43(2):220-221.
- 12) Quintero-Martínez DC, Flores-Arizmendi RA, Torres-Rodríguez L. Síndrome de DRESS asociado con carbamazepina. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2015;72(2):118-123.
- 13) Olmo Gil del E, Galindo López MP, Maya Gutiérrez A, et al. Síndrome de DRESS. Presentación de 2 casos y revisión de la literatura. *Rev Med Hosp Gen Méx.* 2014;77(1): 47-50.