

REPORTE DE UN CASO Y ACTUALIZACIÓN

SÍNDROME DE DRESS Y SÍNDROME DE STEVEN JOHNSON

Shang Wu Hsieh *

RESUMEN:

Las enfermedades de la piel muchas veces se asocian a medicamentos que pueden resultar en consecuencias fatales si no se detecta su causa a tiempo. El síndrome de Dress (Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) es una enfermedad caracterizada por la tríada rash, compromiso sistémico y visceral y en la mayoría de los casos se ha reportado la presencia de eosinofilia; que se asocia en la mayoría de las veces al uso de antiepilépticos aunque no de manera exclusiva. El síndrome de Stevens Johnson, es una reacción mucocutánea que se caracteriza por un rash macular en cara y tronco, con fiebre los primeros tres días y culmina con la presencia de bulas que son el resultado de un desacoplamiento de la epidermis y la dermis.

Ambas enfermedades están asociadas a infecciones o al uso de medicamentos y mejoran con el diagnóstico oportuno y la suspensión inmediata del medicamento.

PALABRAS CLAVE:

Síndrome de Dress, Síndrome de Stevens Johnson, antiepilépticos, buloso, rash y ataque al estado general.

ABSTRACT:

In many situations, the skin pathologies are associated with the use of drugs in which the consequences can be mortal if it's not diagnosed on time.

The Dress Syndrome (Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) is an illness characterized by the presence of the triad which are rash, systemic symptoms, abdominal organ affection and in many situations there were reports of the presence of eosinophilia; which are associated with the use of anticonvulsants but not exclusively. The Stevens Johnson syndrome is a mucous cutaneous reaction characterized by the presence of macular rash on the face and middle body, with fever in the first three days and ends up when the body shows the bullous dermal lesions due to the separation of the skin layers known as the epidermis and dermis.

Both pathologies are associated with infections and the use of drugs, and the patients recovers with the quick recognition of the cause, by the physician, and the immediate suppression of the drug.

KEY WORDS:

Dress Syndrome, Stevens Johnson Syndrome, anticonvulsants, bullous, rash and malaise

* *Médico residente de Medicina Legal, Departamento de Medicina Legal, Poder Judicial.
Correo electrónico: swu@poder-judicial.go.cr*

Recibido para publicación: 10 de enero de 2011. Aceptado: 16 de febrero de 2011

Introducción

Los medicamentos, son elementos que mejoran nuestra calidad de vida ya que reducen los dolores, ayudan a mantener una armonía en las funciones de nuestros órganos, sistemas, tales como el caso de la hipertensión arterial o la diabetes mellitus; y emocionales. Pero un problema del uso de ellos es la interacción, lo que puede ocurrir entre dos medicamentos, medicamentos y alimentos, medicamentos y suplementos, drogas y enfermedades y medicamentos y el cuerpo. Los efectos secundarios, son efectos no deseados causados los medicamentos que pueden ser leves (en su mayoría) así como severas (efectos sistémicos). Un tipo de efecto secundario de los medicamentos son las alergias y las reacciones en la piel, como urticaria y erupciones cutáneas.^(1,3,4)

El síndrome de DRESS, por sus siglas en inglés Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (Reacción a las drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos); es una reacción severa e idiosincrásica a medicamentos que se manifiesta con rash cutáneo, fiebre, compromiso multisistémico y eosinofilia.⁽³⁾

Normalmente aparece de 1 a 8 semanas después de la exposición del organismo al fármaco (otros autores indican que de 2 a 6 semanas) que generalmente son sulfonamidas, antirretrovirales, minociclina y anticonvulsivantes (algunos autores le llaman al padecimiento síndrome de hipersensibilidad a los anticonvulsivantes.)^(7,10,16)

En otros artículos, los autores citan relaciones entre el Síndrome de DRESS y Celecoxib, antidepresivos, nitrofurantoína, anti-tuberculosos, alopurinol, lamotigrina y algunos antihipertensivos.^(1,4,7,10,16)

Los cambios sistémicos descritos para el Síndrome de DRESS son: la leucocitosis (generalmente mayor de 15000 /mm³), linfocitos atípicos, eosinofilia, y en algunos casos anemia hemolítica con la prueba de Coombs positiva.⁽¹⁾

El eritema polimorfo o multiforme, es un tipo de reacción alérgica que se presenta en respuesta a

medicamentos, infecciones o enfermedad. Entre los medicamentos, principalmente se ha descrito en el uso de barbitúricos, penicilinas, sulfamidas y fenitoína. En cuanto a las infecciones, se ha descrito en enfermedades como micoplasma y herpes simple. La causa es desconocida, pero el trastorno involucra daños en los vasos sanguíneos de la piel, tejidos subcutáneos seguidos de daños cutáneos.^(2,6)

Se reporta principalmente en niños y adultos jóvenes y sus manifestaciones clínicas son: fiebre, sensación de malestar general, picazón, dolores y lesiones cutáneas.⁽⁶⁾

El síndrome de Steven Johnson que algunos autores han llamado eritema polimorfo flictenular, o pustuloso, son las manifestaciones clínicas severas de un eritema polimorfo. Su etiología es desconocida si bien la causa es por alergia a medicamentos o por infecciones virales como el herpes simples o por micoplasma. Sus manifestaciones clínicas son graves afectando no solamente la parte cutánea sino también las mucosas orales, genitales y ojos. Las manifestaciones cutáneas por lo general son hemorrágicas, flictenular o maculopapulares.⁽¹⁵⁾

El síndrome de DRESS

El acrónimo de DRESS, se ha propuesto como algo más específico que solamente una hipersensibilidad como ocurre en la mayoría de los medicamentos. Fue introducido por primera vez por Bocquet, en 1996 para corregir el mal llamado “síndrome de hipersensibilidad o el “pseudolinfoma inducido por drogas”.

Tiene una triada característica, que son el rash, alteraciones hematológicas y compromiso visceral, de los cuales el compromiso multisistémico y la eosinofilia que son muy propias e importantes. Su incidencia ocurre en 1 de cada 10 mil habitantes que se han expuesto a las sulfamidas y los antiepilépticos.^(3,16)

Los síntomas clínicos aparecen de 1 a 8 semanas (o de 2 a 6 semanas) después del contacto con el medicamento. En el caso de los antiepilépticos, es frecuente cuando el paciente ha descon-

tinuado dicho tratamiento pero lo reinicia por el motivo de que ya ha probado otros tratamientos y ha hecho rebeldía o reacciones adversas importantes; las probabilidades de manifestar un síndrome de DRESS son más altas. ⁽¹⁾

El tratamiento consiste en suspender el fármaco desencadenante acompañado del soporte sistémico (adecuado suministro de oxígeno, hidratación, compensación hemodinámica) e inicio de corticoterapia. En el caso de secuelas fatales, la tasa de muertes es del 10% a un 30% de los casos registrados, que generalmente se debe al compromiso visceral como una hepatitis fulminante, neuropatía intersticial, neumopatía eosinofílica intersticial, pericarditis, miocarditis y pancreatitis. ^(1,13)

Las alteraciones hematológicas observadas son leucocitos; en algunos casos se describe anemia hemolítica. ^(1,13)

El diagnóstico diferencial se debe hacer con infecciones virales (la quinta enfermedad (Parvovirus B19), Parvovirus 6, Mononucleosis infecciosa, escarlatina, Sarampión, VHS, HIV entre otros), Síndrome hipereosinofílico idiopático y Linfoma. ^(3,18)

La fisiopatología es desconocida, pero se mantiene la teoría de que se debe a una reacción de hipersensibilidad como un resultado de la detoxificación anormal y la producción de los metabolitos activos de los medicamentos.

Estas anomalías tal vez estén relacionados con una predisposición genética, y aumenta aún más la predisposición si existe una historia familiar de síndrome de DRESS. Estadísticamente, es más frecuente ver el Síndrome de Dress en acetiladores rápidos y en la descendencia negroide. ^(4,10)

Entre los hallazgos hematológicos, podemos encontrar la leucocitosis (mayor de 15000 /mm³) con eosinofilia (mayor de 1,500/mm³) y/o linfocitos atípicos, anemia hemolítica con coombs negativa, enzimas hepáticas con elevación al menos de dos veces de los valores normales (la principal causa de muerte es el compromiso

hepático), nefritis intersticial (niveles de creatinina sérica aumentada por el compromiso renal e hipogammaglobulinemia), neumonitis intersticial y/o carditis. ⁽¹⁸⁾

Los hallazgos histológicos de las lesiones en piel, son inespecíficas, algunas veces imita el peudolinfoma, pero frecuentemente muestra un infiltrado linfocitario con algunos eosinófilos.

Es el mismo patrón encontrado en la enterocolitis eosinofílica. ⁽¹⁸⁾

Otras enfermedades que producen eosinofilia son enfermedades atópicas, alergias, enfermedades malignas, infecciones, desórdenes de la piel, enfermedades pulmonares y enfermedades gastrointestinales. ^(3,10)

El síndrome de Stevens Johnson

El síndrome de Stevens Johnson, es una reacción mucocutánea potencialmente fatal que resulta de la hipersensibilidad a factores precipitantes como las infecciones por virus, bacterias u hongos, radioterapia, vacunas, neoplasias malignas, enfermedades del tejido conectivo y múltiples medicamentos. Se ha implicado a más de 100 medicamentos en el desarrollo de estas enfermedades tales como las sulfonamidas, la trimetoprim con sulfametoxazol, carbamazepina, barbitúricos, fenilbutazona, piroxicam, clomezanoma, alopurinol y aminopenicilinas que con de uso extenso en todos los países del mundo. ^(14,15)

La erupción cutánea generalmente comienza a las dos a tres semanas de iniciado el tratamiento medicamentoso, si es la primera vez que lo toma, siendo más rápido (de 4 días a una semana) en una re exposición; una vez que se hayan descartado posibles infecciones; manifestándose en forma de máculas eritematosas poco definidas con un centro purpúreo oscuro que tienden a confluir. Generalmente son de forma irregular y varían en tamaño. Al inicio tienen una distribución simétrica en la cara y la parte superior del tronco, áreas que suelen ser las más gravemente afectadas. Sobre las máculas, antes de la confluencia, pueden aparecer vesículas que luego conforman grandes ampollas, con contenido claro o

hemorrágico, irregular y flácido, que se rompen produciendo extensas áreas denudadas. El dolor está presente y puede ser leve o severo, en piel o mucosas donde hay lesiones hay dolor. Sobre las zonas lesionadas la suave fricción de la piel es suficiente para provocar el desacoplamiento de la epidermis, lo que se denomina signo de Nikolski, dejando un fondo rojo o erosivo. ^(2,6)

El signo de Nikolsky consiste en presionar la piel suavemente para provocar la separación de las capas de piel epidermis de la dermis.

El proceso lesional alcanza su mayor gravedad próximo al cuarto día, con fiebre los primeros 3 días (que es cuando se hace más difícil diferenciar la reacción de una infección), terminando en lesiones flictenulares con el desprendimiento de la epidermis. ^(2,6)

El patrón inmunopatológico de las lesiones tempranas sugiere una reacción citotóxica mediada por células contra las células epidérmicas. En lo microscópico se observan macrófagos en la dermis y en la epidermis con numerosos dendrocitos de aspecto redondeado y abundantes depósitos de factor de necrosis tumoral alfa en la epidermis. ^(2,6)

En el caso del eritema multiforme se ha comprobado la presencia de complejos inmunes circulantes y depósitos de complejos inmunes en los vasos de piel y mucosas. Una biopsia de piel es confirmatoria y permite diferenciar el Síndrome de Stevens Johnson de otras enfermedades bulosas como el quemado, el pénfigo buloso, varicela y otros. ^(14,15)

Se pueden asociar a azoemia pre-renal, la anemia y la leucopenia. La presencia de bacterias en la piel aumenta la posibilidad de sepsis. Puede haber inhibición de la secreción de insulina o resistencia a la insulina. En varios casos se ha reportado una neumonitis intersticial difusa, que puede llevar al síndrome de distrés respiratorio. ⁽²⁾

La extensión de las bulas en la piel, la edad avanzada, la neutropenia y el compromiso visceral son factores de mal pronóstico.

La mortalidad es menor a un 5% en los pacientes con el diagnóstico. ⁽²⁾

Es muy importante el manejo del dolor en estos casos.

En cuanto al tratamiento de la enfermedad, siguen siendo la suspensión inmediata del medicamento y la hidratación manteniendo los signos vitales dentro de los rangos normales posibles. Los esteroides sistémicos, aunque no han demostrado su eficacia en ensayos clínicos en medios controlados, siguen siendo el único medicamento recomendado la terapia de reepitelización. ⁽¹⁴⁾

Reporte de un caso

Paciente femenina de 30 años, caucásica, conocida epiléptica desde la infancia, toma Epival® desde los 18 años de edad. Ingresa un fin de semana al servicio de emergencias de un Hospital de la capital, con una historia haber sido encontrada en la playa, con la aparición súbita de un rash macular en la cara, tronco y miembros superiores asociado a fiebre y ataque al estado general. Su madre indica que estaba colocándose el bronceador cuando inicio el cuadro. Se le manejó primeramente como un síndrome de Dress, se le dio un tratamiento de sostén, que consistió en hidratación, monitor cardíaco, control de la temperatura con antipiréticos y antiinflamatorios esteroideos de acción rápida (Hidrocortisona IV). El hemoleucograma mostró valores de leucocitos en 11000, polimorfonucleares en 55%, bandas 0%, hemoglobina en 13,9g/dl, hematocrito en 36%, eosinófilos en 1,100/mm³ y plaquetas en 125000. El ultrasonido de abdomen no mostró lesiones viscerales. La paciente inicia un desequilibrio hemodinámico, por lo que se trasladó a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y estuvo en sedación con respiración asistida. La paciente se estabilizó a los seis días y el rash desapareció lentamente durante veinte días. La biopsia de piel, quince días después, mostró un proceso inflamatorio con un infiltrado linfocitario.

El diagnóstico final fue una reacción solar por uso de Epival®.

En conclusión, en el Síndrome de Dress se encuentra la triada clásica que son: el rash, las alteraciones hematológicas y el compromiso visceral, siendo importante la eosinofilia como hallazgo de laboratorio en la mayoría de los casos. En el Síndrome de Stevens Johnson, se encuentra frecuentemente un rash de aparición súbita macular extensa de color purpúrea, con distribución en la cara y tronco, asociado a fiebre los tres primeros días y termina en el desacoplamiento de la epidermis y dermis. Una biopsia de piel es definitiva.

Ambas enfermedades están asociadas a medicamentos o a una infección y pueden causar la muerte del paciente si no se toman las medidas de sostén de inmediato y la suspensión oportuna del medicamento causal.

Bibliografía

- 1- Aquino, R., et al. (2008, Jul.) Sulfasalazine-induced DRESS syndrome (Drug Rash With Eosinophilia and systemic Symptoms). *Sao Paulo Med J.* 126(4), 225-6.
- 2- Bell, M. J., Bishara, L. D. (1998). A case of Stevens Johnson syndrome associated with oxaprozin. *Can J Rheumatol.* 25(10), 2026-8.
- 3- Bocquet H, et al. (1996). Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms: DRESS). *Semin Cutan Med Surg.* 15(4), 250-7.
- 4- Cervigon, I., et al. (2006). Síndrome de DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) por sulfonamidas. *Med Cutan Iber Lat Am.* 34(3), 120-126.
- 5- Cuellar, L. (2007). Síndrome de DRESS Desencadenada por Psicofármacos. *Act Terap Dermatol.* 30, 304.
- 6- García, I., et al. (2000). Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: does early withdrawal of causative drugs decrease the risk of death? *Arch Dermatol.* 136(3), 323-7.
- 7- Jean, A., et al. (2004, Sep-Oct). DRESS syndrome associated with carbamazepine and phenytoin. *Eur J of Dermatol.* 14(5), 339-42.
- 8- Joo Ho, L., et al. (2006). DRESS Syndrome Induced by Celecoxib and Anti-tuberculosis Drugs. *J Korean Med Sci.* 21, 768-72.
- 9- Lee, H. Y., et al. (2008). Allopurinol hypersensitivity syndrome: a preventable severe cutaneous adverse reaction? *Singapore Med J.* 49(5), 384.
- 10- Marcelo, A., et al. (2009, January-March:). Dress syndrome and fulminant hepatic failure induced by lamotrigine. *Annals of Hepatology,* 8(1), 75-77.
- 11- Peyrière, H., et al. (2006). Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? *Br J Dermatol.* 155(2), 422-8.
- 12- Pluim, H. J., et al. (1998). The allopurinol hypersensitivity syndrome. *Neth J Med,* 52, 107-10
- 13- Telles, R. et al. (2008). Sulfasalazine-induced DRESS syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms). *Sao Paulo Med J.* 126(4), 225-6.
- 14- Roujeau, J. C. y Stern, R. S. (1994). Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med.* 331, 1272-85.
- 15- Roujeau, J. C., et al. (1995). Medication use and the risk of Stevens-Johnson Syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med.* 333(24), 1600-7.
- 16- V, E., et al. (2007). Síndrome de Hipersensibilidad a Anticonvulsivantes. *Rev Argent Dermatol* 88, 46-54.
- 17- Wolkenstein, P., Revuz, J. (1995). Drug-induced severe skin reactions. Incidence, management and prevention. *Drug Saf.* 13(1), 56-68.
- 18- Ximena Sánchez, et al. (2008, septiembre). Síndrome de hipersensibilidad a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS). *Rev Asoc Col Dermatol.* 16(3), 208-210.