

# Síndrome de DRESS asociado al consumo de alopurinol: reporte de caso

## DRESS syndrome associated with the consumption of allopurinol: case report

Louis Fernando Robles Fernandes <sup>1</sup>, Myrka Daniela Almeida Cabrera <sup>1</sup>, Erick Escorcia Martínez <sup>1</sup>,  
Diana Jessica Leyva Tenorio <sup>1</sup>, Evangelina Vargas Villegas <sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Instituto Mexicano del Seguro Social, México, México.



Recibido: 29/03/2023  
Revisado: 10/04/2023  
Aceptado: 19/04/2023

### Autor correspondiente

Louis Fernando Robles Fernandes  
Instituto Mexicano del Seguro Social, México.  
[louis.roblesmi@gmail.com](mailto:louis.roblesmi@gmail.com)

### Conflictos de interés

Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

### Fuente de financiación

Los autores no recibieron apoyo financiero para la investigación, autoría y/o publicación de este artículo.

Este artículo es publicado bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



## RESUMEN

El síndrome de DRESS (por sus siglas en inglés Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) representa una farmacodermia grave con diferentes manifestaciones clínicas y paraclínicas secundarias a una reacción de hipersensibilidad farmacológica. Su incidencia exacta es desconocida pero se estima entre 1 a 1000 y 1 a 10000 casos de exposición a fármacos asociados. Se caracteriza por dermatosis generalizada extensa en conjunto con afección orgánica, linfadenopatía, eosinofilia y linfocitosis atípica. Entre los fármacos comúnmente asociados se encuentran anticonvulsivos aromáticos, carbamazepina, sulfonamidas y el alopurinol. Mediante el uso de la puntuación RegiSCAR es posible confirmar o descartar una sospecha de diagnóstico. El tratamiento depende de la severidad de presentación incluyendo esteroides tópicos hasta esteroide sistémico de duración variable dependiendo respuesta clínica y bioquímica. Se reporta tasas de mortalidad del 10 al 20% siendo la insuficiencia hepática la principal causa de muerte en estos pacientes. Se presenta el caso de un paciente femenino de 71 años de edad que, posterior a tratamiento con alopurinol, debuta con eritrodermia secundaria a Síndrome de DRESS.

**Palabras clave:** Síndrome de DRESS; Eritrodermia; Farmacodermia; Alopurinol.

## ABSTRACT

DRESS syndrome (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) represents severe pharmacodermia with different clinical and paraclinical manifestations secondary to a drug hypersensitivity reaction. The exact incidence is unknown, but it is estimated to be between 1 in 1,000 and 1 in 10,000 cases of exposure to associated drugs. It is characterized by extensive generalized dermatosis, in conjunction with organic involvement, lymphadenopathy, eosinophilia, and atypical lymphocytosis. Commonly associated drugs include aromatic anticonvulsants, carbamazepine, sulfonamides, and allopurinol. By using the RegiSCAR score, it is possible to confirm or rule out a suspected diagnosis. Treatment depends on the severity of presentation, including topical steroids to systemic steroids of variable duration, depending on clinical and biochemical responses. Mortality rates of 10 - 20% have been reported, with liver failure being the main cause of death in these patients. We present the case of a 71-year-old female patient who, after treatment with allopurinol, developed erythroderma secondary to DRESS Syndrome.

**Keywords:** DRESS syndrome; Erythroderma; Pharmacodermia; Allopurinol.

## INTRODUCCIÓN

El Síndrome de DRESS comprende una reacción adversa infrecuente a fármacos, potencialmente mortal, con manifestaciones tanto cutáneas como afección orgánica o multiorgánica con una mortalidad estimada en aproximadamente 10 % de los casos (1). Su incidencia exacta es desconocida, sin embargo, se estima actualmente entre 1 en 1000 y 1 en 10000 casos de exposición a fármacos siendo más común en la población adulta (2).

Inicialmente se describió con el uso de antiepilépticos aromáticos, sin embargo, múltiples fármacos adicionales han sido implicados tales como la carbamazepina, sulfonamidas y el alopurinol, siendo este último responsable de hasta el 18 % de los casos (3).

La patogénesis se desconoce con exactitud aunque se atribuye a una combinación entre factores genéticos que incluyen deficiencia genética de enzimas detoxificantes que llevan a la acumulación de metabolitos y respuesta inmunológica secundaria, asociaciones genéticas entre el antígeno leucocitario humano (HLA) e hipersensibilidad farmacológica específica y reacción secundaria a interacción viral y al fármaco asociado a reactivación serológica notablemente de virus de la familia de herpesviridae (4). Se presenta el caso de un paciente femenino de 71 años de edad que debuta con eritrodermia a quien finalmente se realiza diagnóstico de Síndrome de DRESS por consumo de alopurinol.

## PRESENTACIÓN DEL CASO

Femenino de 71 años de edad, sin dermatopatías conocidas solo con antecedente de hipertensión arterial sistémica en manejo con enalapril de 6 meses de evolución así como prescripción y consumo de alopurinol por médico particular debido a hiperuricemia por hallazgo incidental en laboratorios de control desde hace 5 semanas previas a su hospitalización, ingresa al servicio de medicina interna por dermatosis de 22 días de evolución caracterizada por presencia de pápulas y maculas eritematosas

inicialmente en miembros pélvicos que progresa a distribución centrípeta de forma generalizada, acompañado de prurito intenso en áreas afectadas y placas descamativas. Refirió, además, mal estado general e hipertermia cuantificada de hasta 39 grados centígrados sin predominio de horario que cedía a la administración de antipiréticos. Asimismo, multitratada con 3 médicos previos, donde se indicó antihistamínicos y esteroide tópico, sin embargo, no observó mejoría y progresaron las lesiones.

A la exploración física dirigida a piel se encuentra dermatosis diseminada a los cuatro segmentos corporales en aproximadamente más del 95 % de superficie corporal. En cabeza afecta piel cabelluda de predominio en línea de implantación frontal y frente caracterizada por una zona de eritema difuso (Figura 1), conjuntiva ocular bilateral con eritema. Extremidades superiores respeta articulaciones interfalángicas distales, caracterizada por zonas eritematoedematosas, algunas zonas eritematopurpúricas, con escama final escama laminar, afecta palmas caracterizada por placas de bordes bien definidos, configuración circular/ ovoidea constituidas por edema y eritema, algunas eritematovioláceas con zona violácea central, de aspecto en diana, algunas confluentes (Figura 1).

En tronco respeta región inframamaria, tórax postero-superior y región lumbar, caracterizada por zonas de eritema y edema difuso con algunos islotes de piel sana, en mamas con eritema, edema y escama laminar (Figura 1). En extremidades inferiores zonas constituidas por eritema, edema, pápulas eritematosas/ pápulas eritematopurpúricas y escama furfurácea, en piernas y dorso de pies caracterizada por pápulas eritematovioláceas, con tendencia a confluir (Figura 1), en plantas caracterizada por placas de bordes bien definidos, configuración circular/ ovoidea constituidas por edema y eritema pálido, zona violácea central, asentadas sobre base eritematosa, de aspecto en diana, algunas confluentes, además de pápulas purpúricas. No afección a mucosa oral ni genital. Adenopatías cervicales bilaterales discretamente dolorosas. Resto de exploración física irrelevante.

FIGURA 1. HALLAZGOS A LA EXPLORACIÓN FÍSICA SUGERENTE DE ERITRODERMIA..



a) Dermatitis en miembros inferiores caracterizada por placas eritematosas confluentes en región de muslos y piernas, así como pápulas eritematovioláceas en pies. b) Dermatitis en región del dorso caracterizada por zonas de eritema y edema difuso con presencia de placas de escama laminar. c) Dermatitis en tronco que respeta región inframamaria, caracterizada por zonas de eritema y edema difuso con algunos islotes de piel sana, en mamas con eritema, edema y escama laminar. d) Dermatitis en cara caracterizada por una zona de eritema difuso sin afección a mucosa oral.

Ante la sospecha inicial de eritrodermia ampollosa ictiosiforme vs eritrodermia secundaria a farmacodermia atribuida al uso de alopurinol, se solicitaron los siguientes paraclínicos: Citometría hemática completa: Leucocitos 14.26, hemoglobina 16,6, hematocrito 49,4, paquetas 95, neutrófilos 77,13 %, linfocitos 11,92 %, eosinófilos 5,32 %, neutrófilos absolutos 11, linfocitos absolutos 1.7, eosinófilos absolutos 0,76. Se reporta en frotis de sangre periférica la presencia de linfocitos activados con abundante citoplasma y eosinofilia.

Química sanguínea: glucosa 71, urea 34,2, bun 16, creatinina 0,79, ácido úrico 8. Pruebas de funcionamiento hepático: BT 2,73 BD 1,51 BI 1,22 AST 244 ALT 386 FA 112 DHL 554 GGT 222 Alb 3,4, amilasa 34, lipasa 21, LDH 648. Tiempos de coagulación: TP 18,10 prolongado, TTPA 32,4, INR 1,31. Electrolytos séricos: Ca 8,7 Na 139 Cl 106 K 4,1 P 3,1 Mg 2,1. Examen general de orina: Densidad 1,020 g/mL, Ph 5, estereasa leucocitaria negativa, nitritos negativos, proteínas 25 mg/dl, glucosa negativo, hemoglobina 25, Leucocitos 5-10 por campo, eritrocitos 5 – 10 por campo.

Se destaca inicialmente leucocitosis con neutrofilia, trombocitopenia moderada, eosinofilia así como

presencia de linfocitos atípicos en frotis. Función renal conservada. Las pruebas de funcionamiento hepático con evidencia de transaminasemia hasta más de 3 veces valor superior normal a predominio de ALT e hiperbilirrubinemia; por análisis de factor R se documenta 10,3 puntos sugerentes de daño hepatocelular y tiempo de protrombina discretamente prolongado. Electrolytos séricos sin anormalidades. En el examen general de orina solo destaca discreta proteinuria y hematuria microscópica. Con los datos recabados al momento, se sospecha principalmente farmacodermia atribuida a uso de alopurinol con características clínicas y bioquímicas sugerentes de síndrome de DRESS, por lo que se indica suspensión inmediata de alopurinol e inicio de manejo con esteroide sistémico vía intravenoso, antihistamínicos y emolientes alternos con queratolíticos con mejoría inicial referida a expensas de disminución de prurito.

A la par de lo anterior, se continúa abordaje diagnóstico solicitando los siguientes estudios: Serología HBV: Antígeno de superficie HBV no reactivo. Serología HCV: Anticuerpo anti HCV no reactivo. Serología EBV: Anticuerpo temprano IgG (EA) positivo, Anticuerpo anti EBV Cápside IgG positivo, Anticuerpo anti EBV Cápside IgM negativo, Anticuerpo anti EBV

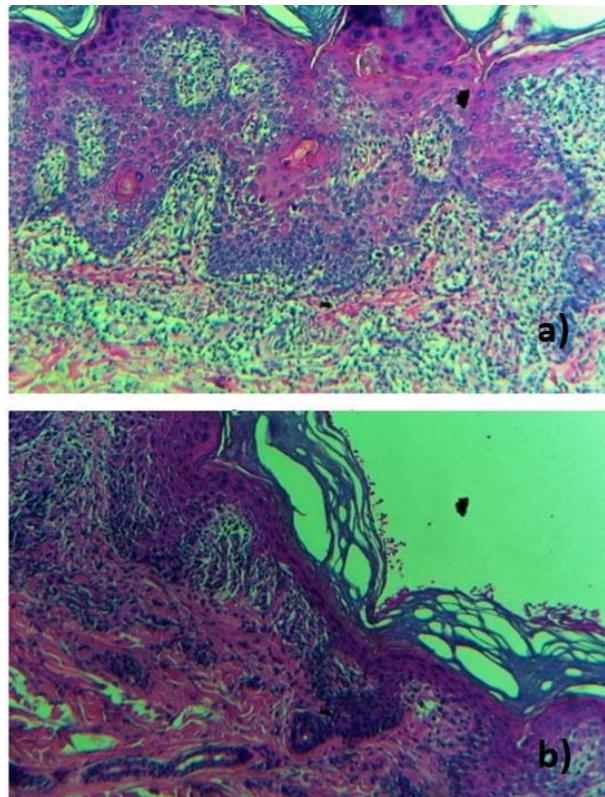
nuclear IgG positivo. ANA: Negativos. Hemocultivos periféricos para aerobios y anaerobios: Sin desarrollo. CA 125 8,29 U/ml no significativo. CA 15,3 14,91 U/ml no significativo. CA 19,9 62,56 U/ml anormal pero no significativo clínicamente. Antígeno carcinoembrionario 3,37 U/ml no significativo.

Se concluye marcadores tumorales negativos, serología para virus hepatotópicos, hemocultivos y ANA negativos, y reactivación de títulos serológicos para virus de Epstein Barr, sin reactivo para realizar análisis de virus del herpes humano tipo 6.

Siguiendo con protocolo dirigido a la búsqueda de la

etiología se realiza mapeo de la piel con biopsia de tipo punch con muestras de muslo izquierdo, brazo derecho y dorso de pie izquierdo reportándose al análisis microscópico epidermis con capa cornea laminar, acantosis discreta, focos con necrosis de la epidermis, presencia de queratinocitos disqueratósicos, degeneración hidrópica extensa de la capa basal, en dermis superficial y media con un infiltrado linfohistiocitario denso, polvo nuclear disperso y edema importante entre las fibras de colágeno (Figura 2). Se sugirió eritema polimorfo y dermatitis de interfase como diagnóstico y hallazgo predominante respectivamente.

**FIGURA 2. R BIOPSIAS DE MAPEO DE LA PIEL CON TINCIÓN DE HEMATOXILINA-EOSINA.**



a) Topografía: Dorso pie izquierdo. Queratinocitos disqueratósicos. b) Topografía Brazo derecho. Necrosis epidérmica con extensa degeneración hidrópica de la capa basal.

Finalmente, se realiza estudio de extensión con tomografía computada simple y contrastada toracoabdominopélvica con hallazgos de adenopatías axilares bilaterales, ganglios de aspecto inflamatorio en región inguinal y cadena iliaca externa bilateral en promedio de 15 mm (1,5 cm) y enfermedad aterosclerosa de la aorta abdominal. Con los hallazgos reportados, se realiza puntuación según escala de RegiSCAR para DRESS obteniendo 7 puntos siendo caso

definitivo (Tabla 1) (3). Ante la confirmación diagnóstica de eritrodermia secundaria a Síndrome de DRESS por consumo de alopurinol, se completan 4 días de tratamiento con esteroide sistémico con reporte de mejoría clínica y bioquímica, por lo que se decide su egreso con esteroide vía oral en esquema de dosis reducción para continuar seguimiento por consulta externa de dermatología.

TABLA 1. SISTEMA DE PUNTUACIÓN POR REGISCAR PARA EL DIAGNÓSTICO DE DRESS APLICADA AL CASO CLÍNICO.

Parámetros a evaluar	Puntaje a otorgar			Información adicional	Puntuación de la paciente
	-1 punto	0 puntos	1 punto		
1. Fiebre mayor o igual a 38,5 grados C	No o desconocido	Presente			0
2. Adenopatías		No o desconocido	Presente	>1cm en al menos 2 regiones	1
3. Eosinofilia absoluta >700 células o mayor o igual a 10 % en presencia de leucopenia		No o desconocido	Presente	2 puntos si supera 1500 células	1
4. Linfocitos atípicos		No o desconocido	Presente		1
<b>Dermatosis</b>					
5. Hallazgos sugestivos de DRESS	No	Desconocido	Presente	Hallazgos frecuentes incluyen edema facial, purpura, descamación e infiltración	1
6. Extensión mayor o igual al 50 % de superficie corporal total		No o desconocido	Presente		1
7. Biopsia de piel sugestiva de DRESS	No	Presente o desconocido			0
8. Afección orgánica		No	Presente	1 punto por cada órgano involucrado (hasta 2)	1
9. Duración más de 15 días	No o desconocido	Presente			0
10. Otras causas excluidas		No o desconocido	Presente	1 punto si al menos 3 pruebas diagnósticas fueron realizadas y negativas (HAV, HBV, HCV, mycoplasma, chlamydia, ANA y hemocultivos)	1
<b>TOTAL</b>					<b>7 puntos</b>
<b>Puntuación: &lt;2 descartado, 2 – 3 posible, 4 – 5 probable, mayor o igual a 6 definitivo</b>					

## DISCUSIÓN

El síndrome de DRESS corresponde a una reacción de hipersensibilidad caracterizado por una combinación variable de manifestaciones clínicas y paraclínicas. En hasta el 80 % de los casos se encuentra asociación directa a un fármaco, el resto no presenta asociación clara y hasta en un 1 % no se encuentra relación alguna (3).

Aproximadamente, un total de 44 fármacos han sido descritos como asociación etiológica del síndrome de DRESS, donde el alopurinol representa el segundo lugar en frecuencia con una asociación de hasta el 19 % de los casos, y de estos, un 94 % de probabilidad de obtener un puntaje según RegiSCAR de posible a definitivo (5). Pese a lo anterior, en la actualidad se ha establecido que aproximadamente el 2 % de los usuarios de alopurinol presentarán reacciones de hipersensibilidad leves y solamente 0,4 % presentarán reacciones adversas cutáneas que atentan contra la vida, dentro de las cuales se encuentra el síndrome de DRESS; esto derivado a las propiedades antigénicas de su metabolito principal, el oxipurinol (6). Los factores de riesgo mayormente implicados en el desarrollo de síndrome de DRESS posterior al consumo de alopurinol involucran la presencia del antígeno leucocitario humano B\*58:01 así como disminución en el

aclareamiento del oxipurinol por nefropatía, siendo también un parámetro pronóstico al correlacionarse con títulos altos en pacientes con persistencia de manifestaciones clínicas, y viceversa en aquellos con remisión temprana de la enfermedad (6).

La sospecha clínica de síndrome de DRESS se deberá realizar en contexto de un paciente quien recibió un nuevo tratamiento en las 2-8 semanas previas y que se presenta con una erupción cutánea aguda asociada a involucro sistémico como fiebre, linfadenopatía, eosinofilia o pruebas de función orgánica alteradas (7). Al interrogatorio, la paciente en el caso refirió consumo de alopurinol por hiperuricemia como hallazgo incidental en consulta del medio particular dentro del rango de tiempo reportado.

Los criterios más frecuentemente usados para confirmar o excluir el diagnóstico son los que se incluyen en el RegiSCAR, un estudio prospectivo multinacional que describió las principales manifestaciones clínicas presentadas en las reacciones adversas cutáneas severas, dentro de las cuales se incluye el síndrome de Stevens Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, la pustulosis exantemática aguda generalizada y el síndrome de DRESS (3). En base a sus resultados, se emitió una escala de evaluación específica y exclusiva para el síndrome de DRESS que se

basa en las principales manifestaciones clínicas del mismo: Fiebre  $> 38.5^{\circ}\text{C}$  central o  $> 38^{\circ}\text{C}$  axilar, linfadenopatías en al menos dos diferentes áreas del cuerpo, eosinofilia, linfocitos atípicos, involucro de piel con rash y biopsia sugestiva de DRESS, involucro orgánico con elevación al menos dos veces de enzimas hepáticas en al menos dos días diferentes y resolución  $> 15$  días, en donde 6 o más puntos son definitorios de la enfermedad (3). En nuestro caso, se obtuvo una puntuación de 7 por lo que se confirmó el diagnóstico. La utilidad demostrada resultó de forma retrospectiva una vez concluido el abordaje diagnóstico (Tabla 1). El síndrome de DRESS siendo un proceso inflamatorio intenso, da lugar a acúmulo de metabolitos reactivos capaces de activar reacciones farmacológicas y reactivar distintos virus de la familia Herpesviridae, lo que incluye principalmente a VHS tipo 6 y virus de Epstein Barr (3). Si bien no se contaba con reactivo para el análisis de serología de VHS 6, sí se demostró reactivación serológica de títulos de Epstein Barr.

Debido a la amplia heterogeneidad de la presentación clínica, el Síndrome de DRESS puede ser mal diagnosticado por otras afectaciones cutáneas, dentro de las principales a descartar se encuentran las reacciones exantemáticas a fármacos en las cuales se puede encontrar erupciones maculopapulares con afectaciones sistémicas leves, sin embargo, el involucro visceral es ausente. Entre otras entidades a descartar, se encuentran otras farmacodermias como Síndrome de Steven Johnson /Necrólisis epidérmica tóxica, la cual compromete característicamente las mucosas, y pustulosis exantemática aguda generalizada (8). Las

## REFERENCIAS

- Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2013;68(5):693.e1-693.e14. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.01.033>
- Waseem D, Latief M, Sofi N, Dar I, Khan Q, Abbas F, et al. Dress Syndrome: A Review and Update. *Skin Diseases & Skin Care*. 2016;1(1):1-8. [URL](#).
- Kardaun SH, Sekula P, Valeyrie-Allanore L, Liss Y, Chu CY, Creamer D, Sidoroff A, Naldi L, Mockenhaupt M, Roujeau JC; RegiSCAR study group. 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(5):1071-80. <https://doi.org/10.1111/bjd.12501>
- Choudhary S, McLeod M, Torchia D, Romanelli P. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) Syndrome. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2013;6(6):31-7. [URL](#).
- Cacoub P, Musette P, Descamps V, Meyer O, Speirs C, Finzi L, et al. The DRESS Syndrome: A Literature Review. *The American Journal of Medicine*. 2011;124(7):588-97. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2011.01.017>
- Chung WH, Chang WC, Stocker SL, Juo CG, Graham GG, Lee MHH, et al. Insights into the poor prognosis of allopurinol-induced severe cutaneous adverse reactions: the impact of renal insufficiency, high plasma levels of oxypurinol and

manifestaciones clínicas de la paciente predominaron eritrodermia sin afección a mucosas y dermatitis exfoliativa por hallazgos a la exploración física.

El tratamiento indicado depende de la severidad de la presentación del síndrome de DRESS, en casos leves son solo discreta transaminasemia, se recomienda el alivio sintomático hasta la administración de antihistamínicos o esteroides tópicos. Si la presentación escala en severidad, con afección orgánica o multiorgánica, se debe iniciar administración de esteroide sistémico desde prednisona hasta metilprednisolona por un periodo de cuatro días; posteriormente, en base a la evolución clínica, se debe continuar con dosis esquema de reducción (8). Nuestra paciente recibió terapia con esteroide parenteral sistémico por cuatro días y evidencia de mejoría clínica y bioquímica, por lo que acorde a guías de tratamiento, al egresar se continuó con esteroide vía oral en dosis esquema reducción y seguimiento en consulta externa de dermatología hasta la remisión de síntomas..

## CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

LFRF: Participó en la concepción, recolección de datos, y escritura del manuscrito. MDAC: Participó en la escritura del manuscrito. EEM: Participó en la escritura del manuscrito. DJLT: Participó en la escritura del manuscrito. EVV: Participó en la supervisión del manuscrito, revisión crítica y aprobación del mismo. Todos los autores aceptaron la versión para publicación.

granulysin. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(12):2157-64.

<https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205577>

- Cho YT, Yang CW, Chu CY. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS): An Interplay among Drugs, Viruses, and Immune System. *IJMS*. 2017;18(6):1243. <https://doi.org/10.3390/ijms18061243>
- Shiohara T, Mizukawa Y. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DiHS)/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): An update in 2019. *Allergology International*. 2019;68(3):301-8. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2019.03.006>