

Síndrome de DRESS inducido por sulfasalazina. ¿Consideramos esta reacción adversa grave al indicar el fármaco? Caso clínico

EDITH PÉREZ DE ARCE^{1,a}, RODRIGO QUERA²,
LILIAN FLORES^{2,b}, RODRIGO BLAMEY³

DRESS syndrome induced by sulfasalazine. Report of one case

DRESS syndrome (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) is a severe, rare and potentially lethal idiosyncratic condition associated with the use of some drugs. Given its broad spectrum of presentation, clinical suspicion is essential for management, since it requires the immediate withdrawal of the culprit drug, support measures and the use of corticosteroids as the first line of treatment. We report a 24-year-old woman with a diagnosis of ulcerative colitis with joint involvement despite the use of infliximab, who presented symptoms, signs and laboratory compatible with DRESS syndrome on the third week after indicating sulfasalazine for her baseline disease.

(Rev Med Chile 2020; 148: 1213-1218)

Key words: Colitis, Ulcerative; Drug Hypersensitivity Syndrome; Sulfasalazine.

¹Departamento de Medicina Interna, Servicio de Gastroenterología, Hospital Clínico Universidad de Chile, Santiago, Chile.

²Programa Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Servicio de Gastroenterología, Clínica Las Condes, Santiago, Chile.

³Servicio de Infectología, Clínica Las Condes, Santiago, Chile.

^aBecada Programa Enfermedad Inflamatoria Intestinal Clínica Las Condes.

^bEnfermera.

Los autores declaran no tener conflictos de interés. Trabajo no recibió financiamiento.

Recibido el 14 de enero de 2020, aceptado el 1 de julio de 2020.

Correspondencia a:
Rodrigo Blamey Díaz
Estoril 450, Las Condes, Santiago, Chile.
rblamey@clc.cl

La reacción a drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos o síndrome de DRESS (del inglés *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) es una reacción grave e idiosincrática a drogas del tipo hipersensibilidad retardada, muy poco frecuente y potencialmente letal^{1,2}. Aunque su presentación clínica es variada³, clásicamente se presenta con exantema o eritema cutáneo, fiebre, linfadenopatías, eosinofilia y compromiso visceral (hepático, pulmonar, renal o cardíaco, principalmente) que ocurre en el transcurso de 2 a 6 semanas desde la introducción del fármaco, sin embargo, puede presentarse más precozmente con la reintroducción del mismo^{1,4}. Actualmente existe una extensa lista de fármacos asociados al síndrome de DRESS (Tabla 1). A continuación, discutimos un caso clínico en relación al uso de sulfasalazina.

Caso clínico

Mujer de 24 años con antecedentes de colitis ulcerosa izquierda diagnosticada en 2016. Desde su diagnóstico mantuvo actividad inflamatoria pese al uso de mesalazina oral 4,5 g/día y local (enemas y supositorios) y azatioprina 175 mg/día. Por inmunorefractariedad a tiopurínicos inició infliximab en dosis estándar, logrando remisión profunda. En agosto de 2019, luego de tres años de tratamiento, se suspendió azatioprina, manteniendo remisión clínica, con calprotectina fecal de 71 µg/g. Evolucionó con artralgias de rodillas y tobillos que aparecieron 4 a 6 semanas después de la dosis de infliximab. Por persistencia de síntomas articulares, se inició sulfasalazina 2 g/día. A las 3 semanas, la paciente notó aumento de volumen cervical compatible con adenopatías > 20

mm (Figura 1), fiebre intermitente hasta 38,5 °C, exantema en tronco, cuello y tobillos, y prurito plantar. Exámenes de laboratorio evidenciaban alteración del perfil hepático (bilirrubina total/directa 0,16/0,12 mg/dL; GOT/GPT 222/386 U/L;

Tabla 1. Fármacos frecuentemente asociados a síndrome de DRESS

Anticonvulsivantes
- Carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, ácido valproico, lamotrigina
Alopurinol
Sulfonamidas
- Sulfasalazina, sulfadiazina, dapsona, trimetoprim-sulfametoxazol
Antimicrobianos
- Amoxicilina, vancomicina, minociclina, trimetoprim-sulfametoxazol, ampicilina/sulbactam

FA/GGT 105/68 U/L) y hemograma con leucocitos de 6.600/mm³ con 14,1% de eosinófilos (924 eosinófilos/mm³). La serología para virus Epstein Barr, citomegalovirus, virus herpes, toxoplasma, bartonella, ELISA para VIH y RPR para sífilis fueron negativos. Por sospecha de linfoma en contexto de inmunosupresión crónica fue evaluada por hematología, descartando un cuadro linfoproliferativo. Reevaluando su historia clínica y farmacológica reciente, se decidió suspender sulfasalazina a las 6 semanas de su inicio, evolucionando con desaparición inmediata del eritema cutáneo y fiebre y disminución progresiva de las adenopatías cervicales, que desaparecieron al 6° día de la suspensión. Debido a la persistencia de los síntomas articulares y bajos niveles plasmáticos de infliximab (1,86 µg/mL) con ausencia de anticuerpos, se optimizó la dosis a 5 mg/kg cada 6 semanas y se reinició azatioprina. Los exámenes de laboratorio mostraron ausencia de eosinófilos y normalización del perfil hepático.

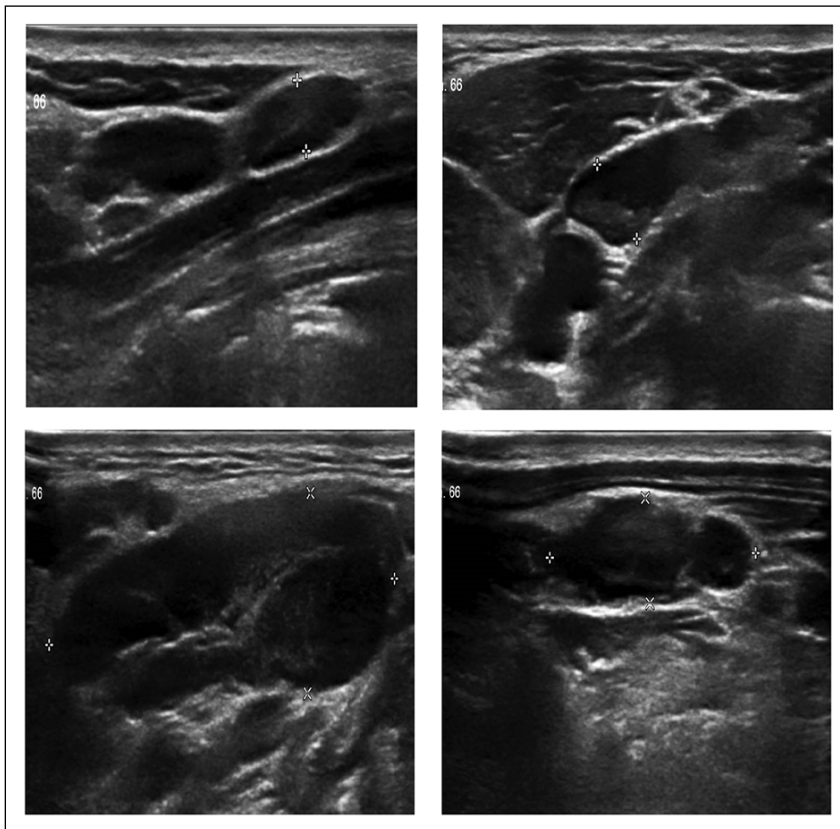


Figura 1. Ecografía partes blandas a las 3 semanas de inicio de sulfasalazina: múltiples adenopatías cervicales localizadas en grupos II de hasta 32 x 16 mm a izquierda y 43 x 15 mm a derecha, así como también en grupos III y V de hasta 24 x 8 mm a derecha.

Discusión

La primera descripción del término “síndrome de DRESS” fue realizada por Bocquet en 1996, quien simplificó la nomenclatura de los síndromes por hipersensibilidad a drogas y unificó criterios clínicos¹. Aunque se desconoce su incidencia real, se estima una frecuencia de 1 a 10 en 10.000 exposiciones a drogas^{5,6}, y en Estados Unidos de Norteamérica su prevalencia alcanza a 2,18 casos por 100.000 pacientes⁷. Se presenta más frecuentemente en adultos, con una relación hombre:mujer de 0,8⁸. La mortalidad es cercana a 10%, principalmente por la aparición de falla hepática fulminante¹.

Aunque su etiopatogenia aún es desconocida, se han involucrado factores de predisposición genética, reactivación de infecciones virales^{9,10} (principalmente virus herpes humano [VHH] 6 y 7, Epstein Barr y citomegalovirus [CMV]) y alteraciones en el metabolismo de fármacos, como acetilación lenta y defectos en la detoxificación que resultan en metabolitos reactivos capaces de desencadenar una respuesta inmune alterada². Entre los fármacos clásicamente asociados a este síndrome se describen anticonvulsivantes (35%), alopurinol (18%), sulfas (12%) y antibióticos (11%)⁸ (Tabla 1), aunque en estudios más recientes, los antibióticos ocupan el primer lugar (74%)⁷ y, en una serie de pacientes reumatológicos, la sulfasalazina ocupó el segundo lugar luego del alopurinol¹¹.

Linfocitos activados (T CD4+ y T citotóxicas) y eosinófilos son los principales implicados en la inflamación sistémica y cutánea en DRESS y se han identificado en biopsias de piel y órganos afectados¹². El cuadro clásico corresponde a un exantema maculopapular difuso que compromete > 50% de la superficie corporal y que persiste a pesar del retiro del fármaco. Edema facial o periorbitario, púrpura, pústulas o eritrodermia también han sido descritos^{3,4,13}, sin embargo, las manifestaciones cutáneas son heterogéneas y en algunos casos poco evidentes, reportándose entre 84% y 100% según algunas series^{3,8,13}. Los síntomas sistémicos suelen presentarse hasta dos semanas antes del exantema con fiebre > 38 °C, síntomas *flu-like*, linfadenopatías cervicales, axilares o inguinales y prurito (50% presente al diagnóstico). Se ha descrito un empeoramiento paradójico de los síntomas tras el retiro del fármaco

responsable⁴, situación que no ocurrió en nuestra paciente.

Dentro de las alteraciones hematológicas, el hallazgo más frecuente es la eosinofilia hasta 95% de los casos, leucocitosis y linfocitos atípicos al frotis (30%)⁸. Hallazgos menos frecuentes son la trombocitopenia, anemia, neutropenia y el síndrome hemofagocítico.

El compromiso visceral determina la morbilidad y mortalidad del cuadro, siendo el hepático el más frecuente (80% de los casos)⁸, pudiendo reflejarse principalmente por una elevación de la alanina aminotransferasa o GPT (80% de los casos) o como un cuadro colestásico, hepatomegalia, hepatitis anictérica o evolucionar hasta una falla hepática fulminante. Otras manifestaciones del compromiso visceral son la carditis, nefritis, neumonitis intersticial, encefalitis, meningitis, colitis, tiroiditis y compromiso pancreático, entre otros⁸. Nuestra paciente solo presentó alteración del perfil hepático de tipo hepatítico, que se resolvió tras el retiro de sulfasalazina.

La sulfasalazina, fármaco de la familia de las sulfonamidas, es ampliamente utilizada en reumatología para enfermedades articulares, y en gastroenterología como terapia en la enfermedad inflamatoria intestinal, especialmente con compromiso articular. El síndrome de DRESS inducido por sulfasalazina es conocido como el “síndrome de sulfasalazina de la semana tres”¹³, semana donde se inician los primeros síntomas (fiebre, linfadenopatías, exantema y hepatomegalia), como aconteció en nuestro caso. Diferencias individuales en el metabolismo de las sulfonamidas pueden predisponer a reacciones idiosincráticas tipo DRESS: el fenotipo acetilador lento y una forma del citocromo P450 estarían involucrados en la generación de metabolitos potencialmente tóxicos (hidroxilamina) de las sulfonamidas, que aumentarían la susceptibilidad de los linfocitos *in vitro*, y el riesgo de hipersensibilidad a drogas^{14,15}.

Debido al espectro de presentación del síndrome de DRESS, se debe tener un alto índice de sospecha, ya que existe una serie de diagnósticos diferenciales a considerar, como linfomas, enfermedades del tejido conectivo (lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Kawasaki), infecciones virales (mononucleosis infecciosa, VIH, etc.), linfadenopatía inmunoblástica y síndrome hipereosinofílico¹³. El antecedente de tratamiento con infliximab como inmunosupresor en nuestra

paciente, nos llevó a descartar inicialmente un cuadro infeccioso o un síndrome linfoproliferativo.

Naranjo y cols. propusieron un algoritmo general que estima la causalidad de una reacción adversa a fármacos, y que recomendamos como una aproximación inicial al síndrome¹⁶. Sin embargo, dado que no existe un *gold standard* para el diagnóstico de síndrome de DRESS, el Registro

Europeo de Reacciones Adversas Cutáneas Graves (RegiSCAR)⁸ y el Comité Japonés de Investigación en Reacción Adversa Cutánea Grave (J-SCAR)⁹ han propuesto criterios diagnósticos (Tabla 2) utilizados habitualmente para la comunicación de casos, pero que no están diseñados para excluir otras enfermedades con manifestaciones similares. Según RegiSCAR, la paciente cumplió criterios

Tabla 2. Criterios diagnósticos para síndrome de DRESS del Registro Europeo de Reacciones Adversas Cutáneas Graves (RegiSCAR) y el Comité Japonés de Investigación en Reacción Adversa Cutánea Grave (J-SCAR)

Criterios diagnósticos RegiSCAR para síndrome de DRESS			
Característica	Presente	Ausente	Desconocido
Fiebre (> 38°C)	0	-1	-1
Aumento tamaño linfonodos (> 2 sitios, > 1 cm)	1	0	0
Linfocitos atípicos	1	0	0
Eosinofilia			
• 700 - 1.499 o 10% - 19,9%	1		
• > 1.500 o > 20%	2		
Eritema cutáneo		0	0
• Extensión > 50%	1	0	0
• Eritema sugerente de DRESS	1	-1	0
• Biopsia sugerente de DRESS	0	-1	0
Compromiso de órganos internos		0	0
• Uno	1		
• Dos o más	2		
Resolución del exantema > 15 días	0	-1	-1
Evaluación de otras potenciales causas: ANA; hemocultivos; virus hepatitis A,B,C; estudio <i>Chlamydia</i> , <i>Mycoplasma</i> (si ninguno es positivo y > 3 hechas son negativos)	1	0	0
Puntaje final: < 2 = no; 2 - 3 = posible; 4 - 5 = probable; > 5 = definitivo			
Criterios diagnósticos J-SCAR para síndrome de hipersensibilidad inducido por drogas (DiHS/DRESS)			
1. Exantema maculopapular desarrollado >3 semanas después del inicio del fármaco causal			
2. Síntomas clínicos prolongados después de la discontinuación del fármaco			
3. Fiebre (> 38°C)			
4. Alteración hepática (ALT o GPT > 100 U/L)*			
5. Alteración en los leucocitos (al menos 1 presente)			
a. Leucocitosis > 11.000			
b. Linfocitosis atípica (> 5%)			
c. Eosinofilia > 1.500			
6. Linfadenopatías			
7. Reactivación VHH-6			
DiHS/DRESS típico: los 7 criterios presentes; DiHS/DRESS atípico: al menos 5 de 7 criterios presentes. *Puede ser reemplazado por el compromiso de otros órganos			

de “caso probable” y para J-SCAR, criterios de “DRESS atípico”. Recientemente Mizukawa y cols. desarrollaron un sistema de puntuación para evaluar la gravedad y predecir el pronóstico de pacientes con síndrome de DRESS¹⁷.

El estudio de ciertos alelos del antígeno leucocitario humano (HLA-I) se han reportado como un factor de riesgo genético para las reacciones cutáneas severas a drogas específicas como es el caso de DRESS por alopurinol, lamotrigina y carbamazepina¹², sin embargo, su influencia en el cuadro clínico aún se investiga. Un avance en los métodos diagnósticos es el ensayo de *immunospot* ligado a enzimas (ELISpot) que detecta la liberación de interferón (IFN)- γ desde linfocitos estimulados específicamente con determinadas drogas, cuyo uso ha sido reportado en casos de DRESS por sulfasalazina^{18,19}.

En relación al tratamiento, se requiere suspensión inmediata del fármaco sospechoso. El uso de corticoides orales (prednisona 1 a 2 mg/kg, día o equivalente) o metilprednisolona en los casos más graves (500 mg/día ev por 3 días) con descenso gradual de dosis, ha sido recomendado con resultados controversiales²⁰. Como tratamientos de segunda línea, existen reportes de N-acetilcisteína²¹, inmunoglobulina ev²², ciclosporina²³, ciclofosfamida²⁰ y plasmaféresis²⁴. En caso de reactivación viral (CMV, HHV-6), el uso de ganciclovir es una alternativa¹⁴. Basado en los altos niveles de interleuquina-5 (citoquina Th2 y factor de diferenciación eosinófilo-específico) observados en DRESS, mepolizumab, un anticuerpo monoclonal anti-IL-5, se encuentra en investigación²⁵. Otro reciente reporte de secuenciación de ARN de célula individual (scRNA-seq) en piel y sangre de un paciente con DRESS refractario a corticoides logró la identificación de la vía de señalización JAK-STAT como potencial blanco terapéutico: tofacitinib, un inhibidor JAK-kinasa, logró suprimir la proliferación de células T inducida por la droga culpable²⁶. En nuestra paciente, la rápida suspensión de sulfasalazina mejoró el cuadro clínico, no siendo necesario corticoides ni otras terapias alternativas.

Conclusión

El síndrome de DRESS es un cuadro asociado al uso de algunos fármacos, con un espectro clínico

variado y potencialmente letal. El conocimiento de esta entidad y la sospecha clínica es fundamental para mejorar el manejo y pronóstico de los pacientes, siendo necesario siempre investigar su historial farmacológico. En el caso de sulfasalazina, es un evento adverso que debe considerarse al inicio del tratamiento y ante la aparición de fiebre y exantema acompañado o no de otros síntomas en las primeras semanas de su uso.

Referencias

1. Bocquet H, Boagot M, Roujeau JC. Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity (Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms: DRESS). *Semin Cutan Med Surg* 1996; 15 (4): 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. Peyrie`re H, Dereure O, Breton H, Demoly P, Cociglio M, Blayac JP, 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* 2006; 155 (2): 422-8.
4. Duong TA, Valeyrie-Allanore L, Wolkenstein P, Chosidow O. Severe cutaneous adverse reactions to drugs. *Lancet* 2017; 390 (10106): 1996-2011.
5. Gennis MA, Vemuri R, Burns EA, Hill JV, Miller MA, Spielberg SP. Familial occurrence of hypersensitivity to phenytoin. *Am J Med* 1991; 91 (6): 631-4.
6. Fiszenson-Albala F, Auzeiry V, Mahe E, Farinotti R, Durand-Stococco C, Crickx B, et al. A 6-month prospective survey of cutaneous drug reactions in a hospital setting. *Br J Dermatol* 2003; 149 (5): 1018-22.
7. Wolfson AR, Zhou L, Li Y, Phadke NA, Chow OA, Blumenthal KG. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) Syndrome Identified in the Electronic Health Record Allergy Module. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7 (2): 633-40.
8. Kardaun SH, Sekula P, Valeyrie-Allanore L, Liss Y, Chu CY, Creamer D, et al. 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.
9. 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.
10. 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): 301-8.
11. Adwan MH. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) Syndrome and the Rheumatologist. *Curr Rheumatol Rep* 2017; 19 (1): 3.
 12. Bellón T. Mechanisms of Severe Cutaneous Adverse Reactions: Recent Advances. *Drug Saf* 2019; 42 (8): 973-92.
 13. Kano Y, Shiohara T. The variable clinical picture of drug-induced hypersensitivity syndrome/drug rash with eosinophilia and systemic symptoms in relation to the eliciting drug. *Immunol and Allergy Clin North Am* 2009; 29 (3): 481-501.
 14. Michel F, Navellou JC, Ferraud D, Toussiot E, Wendling D. DRESS syndrome in a patient on sulfasalazine for rheumatoid arthritis. *Join Bone Spine* 2005; 72 (1): 82-5.
 15. Shear NH, Spielberg SP, Grant DM, Tank BK, Kalow W. Differences in metabolism of sulfonamides predisposing to idiosyncratic toxicity. *Ann Intern Med* 1986; 105 (2): 179-84.
 16. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30 (2): 239-45.
 17. Mizukawa Y, Hirahara K, Kano Y, Shiohara T. Drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms severity score: A useful tool for assessing disease severity and predicting fatal cytomegalovirus disease. *J Am Acad Dermatol* 2019; 80 (3): 670-8.
 18. Phatharacharukul P, Klaewsongkram J. A case of sulfasalazine-induced hypersensitivity syndrome confirmed by enzyme-linked immunospot assay. *Allergy Asthma Immunol Res* 2013; 5 (6): 415-7.
 19. Kato K, Kawase A, Azukizawa H, Hanafusa T, Nakagawa Y, Murota H, et al. Novel interferon- γ enzyme-linked immunoSpot assay using activated cells for identifying hypersensitivity-inducing drug culprits. *J Dermatol Sci* 2017; 86 (3): 222-9.
 20. Descamps V, Ben-Saïd B, Sassolas B, Truchetet F, Avelin-Audran M, Girardin P, et al. Management of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). *Ann Dermatol Venereol* 2010; 137 (11): 703-8.
 21. Moling O, Tappeiner L, Piccin A, Pagani E, Rossi P, Rimenti G, et al. Treatment of DIHS/DRESS syndrome with combined N-acetylcysteine, prednisone, and valganciclovir - a hypothesis. *Med Sci Monit* 2012; 18 (7): 57-62.
 22. Singer EM, Wanat KA, Rosenbach MA. A case of recalcitrant DRESS syndrome with multiple autoimmune sequelae treated with intravenous immunoglobulins. *JAMA Dermatol* 2013; 149 (4): 494-5.
 23. Kirchhof MG, Wong A, Dutz JP. Cyclosporine treatment of drug-induced hypersensitivity syndrome. *JAMA Dermatol*. 2016; 152: 1254-7.
 24. Alexander T, Iglesia E, Park Y, Duncan D, Peden D, Sheikh S, et al. Severe DRESS syndrome managed with therapeutic plasma exchange. *Pediatrics* 2013; 131 (3): 945-9.
 25. Ange N, Alley S, Fernando SL, Coyle L, Yun J. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) síndrome successfully treated with mepolizumab. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6 (3): 1059-60.
 26. Kim D, Kobayashi T, Voisin B, Jo JH, Sakamoto K, Jin SP, et al. Targeted therapy guided by single-cell transcriptomic analysis in drug-induced hypersensitivity syndrome: a case report. *Nat Med* 2020; 26 (2): 236-43.