

Conference Paper

DRESS Syndrome Associated with Carbamazepine: A Case Report

Síndrome de DRESS Asociado con Carbamazepina a Propósito de un Caso

Jessica Magali Herrera Abarca¹, Angel Javier Peñafiel Chávez¹, Anthony Alfonso Naranjo Coronel², and Mauricio Tomás Rivas Contreras³

¹Departamento de Medicina, Facultad de Salud Pública, Escuela superior Politécnica de Chimborazo, Riobamba, Ecuador

²Departamento Médico, Hospital del Día Colpomed, Riobamba, Ecuador

³Departamento Médico, Clínica Dermatológica del Norte, Ovalle, Chile

XVIII International Seminar
on Health, Food and Human
Nutrition

Corresponding Author:
Jessica Magali Herrera
Abarca
magali.herrera@epoch.edu.ec

Published: 9 September 2021

Production and Hosting by
Knowledge E

© Jessica Magali Herrera
Abarca et al. This article is
distributed under the terms of
the [Creative Commons
Attribution License](#), which
permits unrestricted use and
redistribution provided that
the original author and
source are credited.

Abstract

DRESS Syndrome is a severe toxicity. Considered a rare, serious and multi-organ reaction, frequently associated with antiepileptic drugs (phenytoin, carbamazepine, lamotrigine). The objective of this article is to describe the clinical characteristics, complementary tests, their diagnosis, evolution and treatment. We present a 31-year-old patient who is admitted to the Clinic Service of the SOLCA Hospital in Riobamba with a history of sporadic seizures with no apparent cause treated with carbamazepine and lamotrigine. DRESS syndrome presents a clinical triad of fever, rash, and multi-organ disorder). DRESS syndrome begins late, slowly evolves and clinically similar to infectious processes, which is why it is frequently misdiagnosed. Its incidence is very low in individuals exposed to various medications. The correct diagnosis is difficult especially in professionals not trained in the skin specialty. A misdiagnosis or delay in it increases mortality by up to 30%. The fundamental basis in the treatment of DRESS syndrome is to immediately withdraw the triggering drug and use systemic corticosteroid pulses, which will undoubtedly save the patient's life. It is concluded that DRESS Syndrome can be fatal, so an early diagnosis is important. Due to its classic clinical triad of fever, rash and multi-organ involvement, there is difficulty in its diagnosis, especially when there is no evaluation by a skin specialist. However, once correctly diagnosed, it has a satisfactory evolution.

Keywords: DRESS syndrome, carbamazepine, lamotrigine, rash, multiorgan involvement.

Resumen

El Síndrome de DRESS una toxicodermia grave. Considerada como una reacción rara, grave y compromete a varios órganos, asociada frecuentemente a medicamentos antiepilépticos (fenitoína, carbamazepina, lamotrigina). El objetivo de este artículo es describir las características clínicas, exámenes complementarios, su diagnóstico, evolución y tratamiento. Presentamos una paciente de 31 años que es ingresada al Servicio de Clínica del Hospital SOLCA de Riobamba con antecedentes de crisis convulsivas esporádicas sin causa aparente tratada con carbamazepina y lamotrigina. El síndrome de DRESS presenta una triada clínica de fiebre, exantema y alteración multiorgánica). El síndrome de DRESS inicia tardíamente, de evolución lenta y clínicamente similar a procesos infecciosos, por lo que frecuentemente es mal diagnosticado. Su incidencia es muy baja en individuos expuestos a diversos medicamentos. El diagnóstico acertado es difícil sobre todo en profesionales no entrenados en la especialidad de

 OPEN ACCESS



piel. Un mal diagnóstico o dilación del mismo aumenta la mortalidad de hasta un 30%. La base fundamental en el tratamiento del síndrome DRESS es retirar inmediatamente el medicamento desencadenante y usar pulsos de corticoide sistémico, salvara la vida del paciente sin duda. Se concluye que el Síndrome de DRESS puede ser mortal, por lo que es importante un diagnóstico temprano. A través de su triada clínica clásica de fiebre, exantema y afectación multiorgánica, existe dificultad en su diagnóstico sobre todo cuando no hay la valoración de un especialista en piel. Sin embargo, una vez diagnosticada correctamente, tiene una evolución satisfactoria.

Palabras Clave: *síndrome de DRESS, carbamazepina, lamotrigina, exantema, afectación multiorgánica.*

1. Introducción

El síndrome DRESS (Drug Rash Eosinophilia and Systemic Symptoms) es una toxicodermia muy grave. Esta reacción poco frecuente y que además de presentar lesiones en la piel compromete varios órganos sistémicos, asociada sobre todo a medicamentos antiepilépticos y otros [1, 2].

La Organización Mundial de la Salud se refiere a esta patología como la presencia de complicaciones con el uso de ciertos medicamentos, no intencionadas pero que son nocivas o incluso mortales [3].

El síndrome de DRESS se identifica por su típica triada de fiebre, exantema y afectación de varios órganos sistémicos [1]. La patogenia es poco conocida, ya que existen varias teorías [4]. Se enfatiza en un fenómeno inmunológico originalmente en la que hay liberación de citocinas por los linfocitos T y la activación de macrófagos [5]. Otras teorías sugieren defectos de desintoxicación con formación de metabolitos reactivos y reacciones inmunológicas consecuentes, otra posible causa es la reactivación de herpes humano, incluyendo los tipos 6 y 7 (HHV-6 y HHV- 7), y el virus de Epstein-Barr [6]. El síndrome de DRESS inicia tardíamente, con una lenta evolución y clínicamente simula procesos infecciosos, por lo ello no es diagnóstica o peor aún mal diagnosticado [7]. Su incidencia es baja en pacientes que consumen medicamentos desencadenantes [4]. Su diagnóstico es difícil debido a la variedad de anomalías clínicas y de laboratorio por ello es necesario la valoración de un Especialista en Dermatología. El diagnóstico incorrecto o su retraso puede aumentar su mortalidad hasta un 30% [2, 6]. El fundamental pilar de tratamiento es la suspensión inmediata de medicamento desencadenante y posterior usar pulsos de corticoide [8].

Se presenta el caso de una paciente con dificultad en su diagnóstico inicialmente debido a la falta de médico especialista en piel. Sin embargo, una vez diagnosticada correctamente, tuvo una evolución satisfactoria.

1.1. Línea cronológica

Paciente de sexo femenino de 31 años, quien hace un mes previo a su cuadro de infección de vías urinarias presentó por 2 ocasiones convulsiones esporádicas sin causa aparente fue tratada por especialista (Neurólogo) quien envió exámenes de



imagen TAC (Tomografía Axial Computarizada) simple y con contraste sin encontrar ninguna alteración ni causa aparente para las convulsiones, por lo que fue tratada con carbamazepina y lamotrigina. Al mes la paciente presentó disuria, polaquiuria y malestar general acudió al médico general quien le recetó nitrofurantoína, trimetropin sulfato por 7 días sin mejoría y comenzando así un cuadro de rash dérmico, evolucionando pronto a urticaria generalizada y posteriormente a placas infiltradas pigmentadas generalizadas +90% superficie corporal total, acudió varias veces al Hospital General de Riobamba en donde solo le colocaban hidrocortisona intravenosa sin mejoría, al contrario la paciente empieza con síntomas generales de alza térmica, escalofríos, agitación, ardor y dolor de toda la piel, nuevamente es valorada en emergencias y finalmente referida al Hospital de SOLCA de Riobamba con Diagnóstico de Eritema Multiforme, para valoración y tratamiento integral por Especialista en Dermatología. En donde se realizó todos los exámenes complementarios evidenciándose alteraciones en la biometría Hemática (Eosinofilia), alteraciones hepáticas (aumento ostensible de las transaminasas) y en la gasometría evidencia de lactato bajo. Por lo que se trasladó la paciente a UCI para tratamiento con pulsos de metilprednisolona, antibioticoterapia, la paciente evolucionó favorablemente.

1.2. Información del paciente

La paciente de 31 años, casada, nacida y residente en Riobamba, instrucción (secundaria). Sin antecedentes patológicos personales ni familiares. La paciente fue ingresada en el hospital de Solca Riobamba por presentar un cuadro generalizado de eritema en piel de más del 90% de superficie corporal total acompañado de dolor y ardor de la piel, junto con síntomas asociados como malestar general, escalofríos y alza térmica. Hace un mes previo a su cuadro debutado en la piel refiere que presentó convulsiones esporádicas sin causa aparente tratada por especialista (Neurólogo) con carbamazepina y lamotrigina, posterior a esto inicio con molestias al orinar por lo que acudió a médico general quien coloca antibioticoterapia (nitrofurantoína y Trimetropin sulfato) por 7 días sin mejoría y empezando el cuadro de rash dérmico, y urticaria generalizada. Acude varias veces al Hospital del IESS Riobamba a emergencias en donde solo le colocaban hidrocortisona intravenosa, al no ceder el cuadro y empeorar es transferida al Hospital en SOLCA en donde es hospitalizada y tratada por el servicio de Dermatología, fue hospitalizada en UCI por 48 hr con evolución favorable se transfiere a sala en donde cumple 10 días de tratamiento antibiótico intravenosa y posteriormente es dada de alta con la remisión total de las lesiones.

1.3. Examen físico

Tensión arterial: 100/50 mmHg – Frecuencia cardíaca: 108/min – Frecuencia respiratoria: 25/min – PESO: 71 kg – Talla: 1,55 cm – IMC: 29,5.

La paciente lúcida, consciente, orientada, febril, deshidratada, con mucosas secas; piel: Caliente, +90% superficie corporal total presenta eritema + placas infiltradas; cara: Presencia de ligero edema.

Ganglios axilares: Positivos (pequeños)
 Corazón: R1–R2 normal, no se ausculta soplos;
 pulmones: Murmullo vesicular conservado; abdomen: Suave depresible, no doloroso a la palpación superficial, ni profunda, ruidos hidroaéreos presentes. Extremidades: Edema de miembros inferiores +/-



Figure 1

Imagen 1–4: Presencia de rash dérmico y edema.

1.4. Evaluación diagnóstica: Exámenes complementarios

Biometría hemática: Linfocitos: 7%, Eosinófilos: 18%

Glucosa: 143 mg/dl Creatinina: 0,6 mg/dl Ac. Úrico: 3,20 mg/dl

Perfil función hepática: TGO: 47U/L, TGP: 92 U/L, FA: 192U/L, DL: 260U/L,

GGT: 693U/L

Hormonas Tiroideas: Normales

Sangre sodio: 130 Sangre potasio: 4

Calcio iónico: 1,08 mmd/l

ANA: Negativo

Rx de Tórax: Normal

Ecografía abdominal: Infiltración grasa hepática moderada

GII EKG: Normal sin patología

Cultivo de orina: *Escherichia Coli* Cultivo faríngeo: Cándida

Secreción vaginal: Candidiasis

1.5. Intervención terapéutica

Hospitalizar en UCI.

Manejo en conjunto con UCI, medicina interna y dermatología.



SUSPENDER todos los medicamentos (anticonvulsivos).

Pulsos de metilprednisolona: 1 g por 3 días, luego hidrocortisona 100 mg c/8 hr, y posterior de clivaje por vía oral.

Antibioticoterapia: Piperacilina Tazobactan 4,5 G: Intravenoso cada 6 hr infusión prolongada para 3 hr.

Clindamicina + ketoconazol óvulos: Intravaginal por 7 noches.

Ranitidina 50 mg: Intravenoso cada 12 hr.

Enoxaparina 40 mg subcutáneo cada día.

Cetirizina 10 mg vía oral cada 8 hr.

Tratamiento tópico: Usa de syndet Leti AT4 para el baño diario, Letixer Q crema para la hidratación, Loción de Kalmura en todas las lesiones 4 veces al día.

1.6. Seguimiento y respuesta terapéutica

La paciente con el primer pulso de metilprednisolona reaccionó favorablemente, sin nuevas lesiones y con remisión de estas al 50%. Se administro antibioticoterapia intravenosa por 10 días, el cuadro mejoró ostensiblemente, se observó descamación fina en todo el cuerpo y posterior la desaparición de todas las lesiones, se decidió el alta médica con prednisona vía oral para el destete progresivo en 8 semanas, se envió a neurología para tratamiento alternativo para convulsiones, y seguimiento por dermatología. La paciente acudió a los 2 meses a control, en donde refirió que no ha presentado ningún problema. Se decidió alta médica por dermatología.

2. Discusión

Las reacciones adversas cutáneas afectan del 2–3% de pacientes en hospitales por algún medicamento oral o parenteral [9]. Los antiepilépticos, antibióticos y antiinflamatorios no esteroideos son frecuentemente asociados a esta patología [9, 10]. Los niños presentan mayor riesgo de desarrollar esta afección debido a la mayor incidencia de convulsiones en los 10 primeros años de vida.

Las reacciones de hipersensibilidad a la carbamazepina son reacciones que no se pueden anunciar, no muestran relación con la dosis y afecta a pocos pacientes [11].

El síndrome de DRESS o reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos es una reacción grave coligada con el uso de anticonvulsivos, antibióticos, antiinflamatorios, etc.

Los antecedentes familiares del síndrome de DRESS, la presencia de inmunodeficiencias primarias o adquiridas y las neoplasias constituyen los factores de riesgo más frecuentes para desarrollar este tipo de patología [12].

El cuadro clínico del síndrome DRESS aparece entre la segunda y octava semana de la exposición al fármaco, o dentro de las primeras horas, si existe sensibilización previa [9, 13]. A menudo la fiebre es el primer síntoma. Las lesiones cutáneas (presentes en el 85% de los casos) aparecen 24–48 hr después. Consisten en erupciones maculares



eritematosas de tipo morbiliforme localizadas en la cara, tronco y extremidades que evolucionan a erupciones eritematosas papulares, confluentes, simétricas y pruriginosas, con infiltración edematosa y especialmente perifolicular.

También pueden presentar ganglios inflamados simétricos mayores de 2 cm de diámetro y también Hepatoesplenomegalia [9].

La afectación pulmonar es menos frecuente. Se caracteriza por disnea, tos seca, broncoespasmo, hipoxemia e infiltrados pulmonares bilaterales [9].

La afección cardíaca, puede mostrarse como carditis o pericarditis.

Los siguientes criterios diagnósticos pueden ser útiles y son basados en manifestaciones cutáneas alteraciones hematológicas y alteraciones sistémicas, son los siguientes:

Sospecha de reacción medicamentosa.

Anormalidades hematológicas (eosinofilia $\geq 1,5 \times 10^9/l$ y/o linfocitos atípicos en sangre periférica).

Compromiso sistémico: Adenopatías > 2 cm de diámetro, hepatitis (transaminasas mayores al doble del valor normal) y nefritis intersticial. Es necesaria la presencia de los tres [5, 9].

Esta enfermedad presenta una prevalencia baja pero su diagnóstico tardío o equivocado puede llevar a la muerte al paciente.

El tratamiento del síndrome de DRESS debe ser precoz. Reconociendo pronto la enfermedad y retirando el medicamento desencadenante.

Cuando se presenta eritrodermia, la terapia es igual a la del gran quemado y debe ser en una Unidad de Terapia Intensiva.

En general se recomienda la administración temprana de esteroides sistémicos para todos los casos de síndrome de DRESS. Los corticoesteroides tópicos pueden aplicarse en las lesiones de la piel para el alivio sintomático. El tratamiento con esteroides sistémicos debe comenzar con una dosis mínima de 1 mg/kg/d de prednisona o su equivalente. Para evitar una recaída, se recomienda la reducción gradual del fármaco de 3 a 6 meses después de la estabilización clínica y de laboratorio [8].

2.1. Perspectiva de la paciente

La paciente vivió una experiencia de mucha preocupación y ansiedad ya que era la primera vez que presentaba este problema de salud, cuando fue ingresada a terapia intensiva se preocupó por su vida, pero confió en todos los profesionales que hicimos todo lo posible para mejorar su salud. Cuando fue dada de alta se sentía muy agradecida con todos.

2.2. Consentimiento informado

Contamos con el consentimiento informado de la paciente para publicar su caso clínico.



3. Conclusión

El síndrome de DRESS es una toxicodermia rara y grave, incluso puede ser mortal, por lo que es importante un diagnóstico temprano. A través de su triada clínica clásica de fiebre, exantema y afectación multiorgánica. Su diagnóstico es netamente clínico, con ayuda de pruebas de laboratorio, debe sospecharse en pacientes que tomen anticonvulsivantes u otro fármaco asociado, tomando en cuenta las manifestaciones clínicas descritas. El tratamiento fundamental es la suspensión inmediata del fármaco causante y el uso de corticosteroides sistémicos en altas dosis, y así disminuiríamos su morbimortalidad.

Agradecimiento

Nuestro profundo agradecimiento a la organización del evento SISANH 2020 por permitirnos presentar nuestros artículos magistrales que incluyen la modalidad de Caso Clínico.

Conflicto de Intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Limitación de Responsabilidad

Nosotros los autores declaramos que todos los puntos de vista expresados en este trabajo son de nuestra entera responsabilidad.

Fuentes de Apoyo

Este trabajo fue realizado con la autofinanciación de los autores.

Referencias

- [1] Funck-Brentano E, Duong TA, Bouvresse S, et al. Therapeutic management of DRESS: a retrospective study of 38 cases *J Am Acad Dermatol*. 2015;72: 246-252.
- [2] Schlienger RG, Shear NH. Antiepileptic drug hypersensitivity syndrome. *Epilepsia*, 1998;39(Suppl 7):S3-S7.
- [3] Organización Mundial de la Salud. Medicamentos esenciales y productos de salud. 5.4. La seguridad de los medicamentos. OMS; 2015. Available from: <http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Js8121s/7.4.html>.(consulta en internet).
- [4] Cacoub P, Musette P, Descamps V, et al. The DRESS syndrome: a literature review. *Am J Med*. 2011;124:588-597.
- [5] Felgueiras P, Guerreiro E, Pereira E, López R. Síndrome de DRESS. *Galicía Clin*. 2011;72: 185-187.
- [6] Magliano J, Álvarez M, Salmentón M. Síndrome DRESS por carbamazepina. *Arch Pediatr Urug*. 2009;80:291-295.
- [7] Castro R, Ballona R, Gallosa ME, Febres S, Silva J D. Catacora Manifestaciones cutáneas de las reacciones adversas a medicamentos: Revisión de 41 pacientes hospitalizados en el Servicio de



- Dermatología del Instituto Especializado de Salud del Niño durante 1995-2003. *Dermatol Pediatr Lat.* 2004;2: 11-20.
- [8] Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome Part II. Management and therapeutics. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68:709.e1-709.e9.
- [9] Ramos L. Síndrome de Dress. Presentación de un caso y actualización. *Rev Argent Dermatol.* 2013;94:3.
- [10] Bañuelos-Díaz LD, Ramírez-Padilla M. Síndrome de DRESS como una reacción de hipersensibilidad inducida por sulfasalazina: Reporte de caso. *Rev Med MD.* 2014;6:76-78.
- [11] Pirmohamed M, Park BK. Adverse drug reactions: Back to the future. *Br J Clin Pharmacol.* 2003;55:486-492.
- [12] Nogales MA, Samela PC, Buján MM, et al. Síndrome de DRESS. Experiencia en un hospital pediátrico. *Arch Argent Dermatol.* 2010;60:47-51.
- [13] Castagnino JP, Musella RM, Palmero D. Síndrome DRESS inducido por fármacos antituberculosis. *Rev Am Med Resp.* 2011;3:141-146.
- [14] Flores-Uscanga KM, Álvarez-Hernández MD, Orosa-Fernández IP, Manríquez-Reyes M. Síndrome de hipersensibilidad al alopurinol. *Med Int Mex.* 2013;29:628-633.
- [15] Muciño-Bermejo J, de León-Ponce MD, Briones-Vega CG, et al. Síndrome de DRESS. Reporte de un caso clínico. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2013;51:330-335.
- [16] Bocquet H, Bagot M, Roujeau JC. Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms: DRESS). *Semin Cutan Med Surg.* 1996;15:250-257.
- [17] Um SJ, Lee SK, Kim YH, et al. Clinical features of drug-induced hypersensitivity syndrome in 38 patients. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2010;20:556-562.
- [18] Agu CC, Basheer H. DRESS syndrome associated with allopurinol. *Int J Case Reports Images.* 2014;5:145-149.
- [19] McCormack M, Alfirevic A, Bourgeois S, et al. HLA-A*3101 and carbamazepine-induced hypersensitivity reactions in Europeans. *N Engl J Med.* 2011;364:1134-1143.
- [20] Sánchez X, Merlano C, Cruz CM. Síndrome de hipersensibilidad a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS). *Rev Asoc Col Dermatol.* 2008;16:208-210.
- [21] Kardaun SH, Sidoroff A, Valeyrie-Allanore L, et al. Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: Soes a DRESS syndrome really exist? *Br J Dermatol.* 2007;156:609-611.
- [22] Atuesta JJ. Negret Semiología del sistema tegumentario en el paciente crítico. *Acta Colombiana Cuidado Intensivo.* 2009;10:101-110.
- [23] Zayat C, Ferrari M, Meik S, Arias M. Exantema maculopapuloso generalizado. *Arch Argent Dermatol.* 2011;61:258-261.