

Síndrome de DRESS inducido por diosmina-hesperidina: reactivación inmunológica por herpes virus

Diosmin-hesperidin-induced DRESS syndrome: immune reactivation by herpesvirus

Nataly Flores-García^{1*} , Carlos Correa-Serrano¹ , Juan Carlos Cardenas-Favela¹ , Diana Cadenas-García² , Rosalaura Villarreal-González² 

¹ Servicio de Alergia e Inmunología Clínica, ISSSTE Hospital Regional Dr. Valentín Gómez Farías. Zapopan, Jalisco, México.

² Servicio de Oncología, Centro Universitario Contra el Cáncer, Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González" Universidad Autónoma de Nuevo León. Monterrey, Nuevo León, México.

Fecha de recepción: 03/06/2025

Fecha de aceptación: 08/07/2025

Fecha de publicación: 30/09/2025

Caso clínico presentado en el LXXIX Congreso Nacional CMICA, en Boca del Río, Veracruz, México.

*Correspondencia: Nataly Flores García. nataly.floresg@gmail.com

Resumen

Antecedentes: La reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) es una reacción adversa cutánea grave. La incidencia es de 1-1,000,000 con mortalidad de 3.8-10%, y es una enfermedad relacionada con reactivación por virus del herpes simple.

Reporte de caso: Mujer de 34 años con atopia e insuficiencia venosa. Manifestó habones pruriginosos en el rostro y los brazos, que evolucionó a exantema morbiliforme, edema facial, fiebre, linfadenopatía y descamación. La biometría hemática no mostró alteraciones; AST:837U/L, ALT:11352U/L. Debido a la sospecha de síndrome de DRESS se inició el tratamiento con corticosteroides y obtención de una biopsia. Al interrogatorio, la paciente refirió haber consumido diosmina-hesperidina y sometido a fotoprotección sistémica (Heliocare360®) 21 días previos a la dermatosis. El examen histopatológico reportó epidermis atrófica, degeneración vacuolar e infiltrado inflamatorio. Se administraron corticosteroides sistémicos durante tres semanas, con reacción satisfactoria. Dos meses posteriores tuvo reactivación de la dermatosis e hipertransaminasemia; el panel de autoanticuerpos y la serología fue positiva a IgM para virus del herpes simple.

Conclusión: Este caso subraya la necesidad de considerar reacciones de hipersensibilidad graves, incluso con fármacos de uso común y aparente bajo riesgo. Se enfatiza la importancia de un abordaje integral, que incluya la identificación del medicamento sospechoso, exclusión de diagnósticos diferenciales, seguimiento clínico prolongado y vigilancia por posible reactivación viral.

Palabras clave: Síndrome de DRESS; Incidencia; Virus del herpes simple; Linfadenopatía; Diosmina-hesperidina; Exantema; Corticosteroides; IgM.

Abstract

Background: Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) is a severe cutaneous adverse reaction. The incidence is 1-1,000,000 with a mortality rate of 3.8-10%, and it is a disease associated with reactivation of the herpes simplex virus.

Case report: A 34-year-old woman with atopy and venous insufficiency presented with pruritic hives on her face and arms, which progressed to a morbilliform rash, facial edema, fever, lymphadenopathy, and scaling. A complete blood count showed no abnormalities: AST: 837 U/L, ALT: 11352 U/L. Due to the suspicion of DRESS syndrome, treatment with corticosteroids was initiated and a biopsy was obtained. Upon questioning, the patient reported having taken diosmin-hesperidin and undergone systemic sunscreen (Heliocare360®) 21 days prior to the onset of the rash. Histopathological examination revealed atrophic epidermis, vacuolar degeneration, and inflammatory infiltrate. Systemic corticosteroids were administered for three weeks, with a satisfactory response. Two months later, the patient experienced reactivation of the dermatosis and hypertransaminasemia; the autoantibody panel and serology were positive for IgM for herpes simplex virus.

Conclusion: This case underscores the need to consider severe hypersensitivity reactions, even with commonly used and apparently low-risk drugs. The importance of a comprehensive approach, including identification of the suspected medication, exclusion of differential diagnoses, prolonged clinical follow-up, and surveillance for possible viral reactivation, is emphasized.

Keywords: DRESS syndrome; Incidence; Herpes simplex virus; Lymphadenopathy; Diosmine-herperidin; Rash; Corticosteroids; IgM.

ANTECEDENTES

La reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome de DRESS) es una reacción de hipersensibilidad retardada causada por un mecanismo de hipersensibilidad tipo IVb, clasificada como una reacción adversa cutánea grave, está asociada a afectación multiorgánica y frecuentemente complicada por la reactivación del herpesvirus.¹

La incidencia en la población general es de 1 caso por cada 10,000 exposiciones a medicamentos y de 10 casos por millón de habitantes. En pacientes hospitalizados, la incidencia se estima de 2,18 a 40/100 000, con mayor incidencia en la población afroamericana y mujeres, la tasa de mortalidad es de 3.8% a 10%.²

La manifestación dérmica más común es un exantema maculopapular polimorfo diseminado (85%) que en el 70% de los pacientes con manifestaciones cutáneas se acompaña de edema facial. La extensión de la erupción suele ser mayor del 50% de la superficie corporal total con duración de la dermatosis mayor de 2 semanas. La característica distintiva del síndrome de DRESS son los síntomas sistémicos, la fiebre está presente en el 90% de los sujetos, la linfadenopatía periférica es detectable en

el 60% de los pacientes, así como recuento elevado de eosinófilos.³

La diosmina es un glucósido de flavona derivado de la hesperidina, que pertenecen a la clase de los flavonoides conocidos poseer efectos antiinflamatorios, antioxidantes, antidiabéticos, antihiperlipidémicos y antifibróticos en diferentes modelos de enfermedades. Se emplea en el tratamiento de trastornos de los vasos sanguíneos, los estudios toxicológicos mostraron un perfil de seguridad favorable.⁴ El fotoprotector sistémico (Heliocare 360°®) contiene extracto de *Polypodium Leucotomos* (PLE), hasta el momento se han reportado efectos adversos graves relacionados.⁵

REPORTE DE CASO

Mujer de 34 años con antecedente de asma, rinitis, dermatitis atópica e insuficiencia venosa periférica. Se presenta con habones y prurito localizado en rostro y extremidades superiores que evoluciona a placas con aparición exantema morbiliforme generalizado el cual afecta más del 50% de la superficie corporal, se acompaña de edema facial y de miembros inferiores (**Figura 1**). Posteriormente se agrega

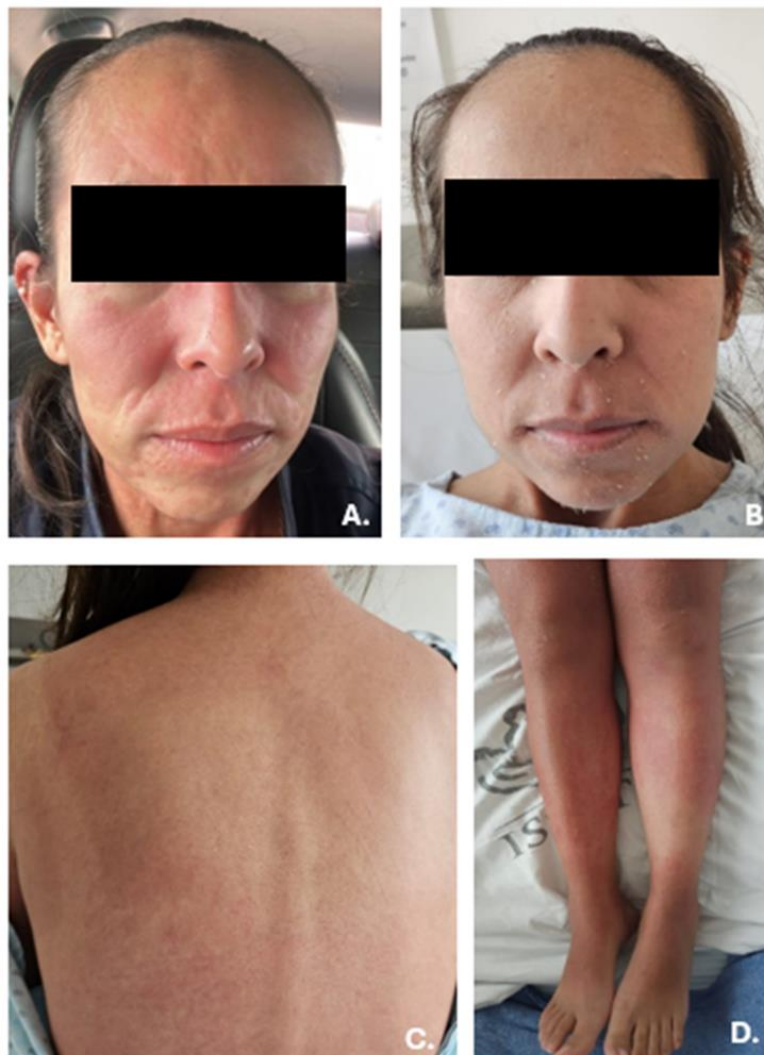


Figura 1. Placas eritematosas mal definidas y pruriginosas (A); evolución del exantema facial, descamación de la cara (B). Exantema maculopapular polimorfo en espalda (C) y extremidades inferiores (D).

fiebre presencia de linfadenopatía múltiples localizadas a nivel inguinal, axilar e infra mandibular de forma bilateral.

Se realizan estudios de gabinete donde destaca una biometría hemática dentro de parámetros normales, elevación de transaminasas: aspartato aminotransferasa (AST): 837 U/L [rango normal 5–34 U/L] y alanina aminotransferasa (ALT): 1352 U/L [rango normal 0–55 U/L] por lo que se hospitaliza. Bajo sospecha de síndrome de DRESS, se inicia corticoide intravenoso con prednisona a dosis de 1 mg/kg/día y se solicita toma de biopsia cutánea.

Al interrogatorio dirigido la paciente refiere uso de diosmina-hesperidina 900mg / 100mg cada 12 horas y fotoprotección sistémica (Heliocare360® capsula 500 mg) cada 24 horas, iniciados de manera concomitante 21 días previos al inicio de la dermatosis.

Mediante serología se descartó autoinmunidad y causas virales comunes como infección por citomegalovirus, virus de Epstein Barr, virus del herpes simple I y II. En estudios de laboratorios de control presenta eosinofilia progresiva mostrando la cifra más alta en $1.9 \times 10^3/uL$. El examen histopatológico reporta degeneración vacuolar del estrato basal, infiltrado inflamatorio perivascular constituido por eosinófilos y linfocitos, epidermis con espongiosis y exocitosis focal, hallazgos compatibles con farmacodermia, específicamente síndrome de DRESS. Al presentar disminución de transaminasas e inicio de fase descamativa de las lesiones dérmicas se decide su egreso hospitalario con seguimiento por la consulta externa.

Se administró corticosteroide sistémico durante tres semanas con reducción gradual de la dosis mostrando una resolución total de la patología. Dos meses posteriores presenta reactivación de dermatosis e hipertransaminasemia, por lo que se solicitó nuevamente el panel de autoanticuerpos y serología viral en donde únicamente se reportó positiva la IgM para virus herpes simple I y II, por lo que se inició tratamiento con aciclovir, mostrando resolución de la dermatosis y disminución progresiva de AST y ALT hasta alcanzar los valores de referencia.

DISCUSIÓN

Se reporta caso de paciente de 34 años con diagnóstico de síndrome de DRESS con afectación hepática severa. El diagnóstico de síndrome de DRESS se realiza mediante la combinación de manifestaciones clínicas, antecedentes de exposición a fármacos administrados en las dos a ocho semanas anteriores y datos de laboratorio.⁶ Para estandarizar el diagnóstico se aplican los criterios descritos en el Registro de Reacciones Adversas Cutáneas Severas a Medicamentos (RegiSCAR), mediante esta escala se clasificada como caso definitivo con 7 puntos (7) determinados por los siguientes criterios: Fiebre (0), linfadenopatía (1), eosinofilia (2), Rash con extensión >50% de la superficie corporal (1), edema y descamación (1), biopsia cutánea (0), afectación de 1 órgano (1), resolución del exantema >15 días (0) y exclusión de más de 3 patologías (1).

En este caso se cuenta con la administración concomitante de dos fármacos que coinciden con el periodo de latencia entre el inicio de estos y el desarrollo de la erupción cutánea. El fotoprotector sistémico (Heliocare 360®) contiene Fernblock®+ (extracto de *Polypodium Leucotomos* (PLE)

240mg) y otros componentes como N-acetil cisteína. Niacinamida, etc. Hasta el momento no se han reportado efectos adversos graves relacionados a la ingesta oral de PLE.⁵

La fracción de flavonoide purificado y micronizado tiene un amplio perfil de bioseguridad, a pesar de la rareza de este fármaco para inducir reacciones de hipersensibilidad.^{7,8} En la literatura se encuentra solo un caso de síndrome de DRESS similar a AGEP inducido por diosmina/hesperidina.⁹

Ante el riesgo presente de reactivación de la reacción adversa cutánea grave y dado que los fármacos implicados no son indispensables para el tratamiento integral de la paciente, se optó por evitar realizar pruebas epicutáneas.¹⁰

El síndrome de DRESS es una reacción adversa cutánea grave, su característica distintiva es la presencia de síntomas sistémicos. Presenta una mortalidad de hasta el 10% y puede ser desencadenado incluso por fármacos de bajo riesgo, frecuentemente cursa con reactivación por herpes virus.

CONCLUSIÓN

El síndrome de DRESS es una reacción cutánea adversa grave con una alta tasa de mortalidad; su reconocimiento temprano es fundamental para mejorar el pronóstico del paciente. El caso presentado documenta una reacción cutánea adversa grave asociada al uso de diosmina-hesperidina y fotoprotección sistémica, dos fármacos considerados de bajo riesgo, lo que resalta la necesidad de mantener la sospecha clínica incluso al utilizar fármacos con un perfil de bioseguridad favorable. Se enfatiza la importancia de un abordaje integral que incluya la identificación del medicamento sospechoso, la exclusión de diagnósticos diferenciales, el seguimiento clínico prolongado y la vigilancia ante una posible reactivación viral.

Conflictos de intereses

El manuscrito no se ha publicado en ningún otro medio ni se encuentra en proceso de evaluación.

Financiación

No se obtuvo financiación para este manuscrito.

REFERENCIAS

1. Hama N, Abe R, Gibson A, Phillips EJ. Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome (DIHS)/Drug Reaction With Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS): Clinical Features and Pathogenesis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 2022 1; 10 (5): 1155-1167.e5.
2. Calle AM, Aguirre N, Ardila JC, Cardona-Villa R. DRESS syndrome: A literature review and treatment algorithm. Vol. 16, *World Allergy Organization J* Elsevier Inc; 2023.
3. Ramirez GA, Ripa M, Burastero S, Benanti G, Bagnasco D, et al. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS): Focus on the Pathophysiological and Diagnostic Role of Viruses. *Microorganisms* 2023; 11 (2): 346.
4. Gerges SH, Wahdan SA, Elsherbiny DA, El-Demerdash E. Pharmacology of Diosmin, a Citrus Flavone Glycoside: An Updated Review. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2022; 47 (1): 1-18.
5. Segars K, McCarver V, Miller RA. Dermatologic Applications of *Polypodium leucotomos*: A Literature Review. *J Clin Aesthet Dermatol* 2021; 14 (2): 50-60. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34221229>

6. Pavón-Romero GF, Gutiérrez-Quiroz KV, Ramírez-Jiménez F, Rosas-Fernández R, et al. DRESS, una reacción alérgica no mediada por IgE. *Rev Fac Med* 2023 10; 66 (2): 7-19.
7. Kardaun SH, Sekula P, Valeyrie-Allanore L, Liss Y, Chu CY, 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.
8. Awad N, Hetzel JD, Bhupalam V, Nestor MS. Stasis Dermatitis: Pathophysiology, Current Treatment Paradigms, and the Use of the Flavonoid Diosmin. *J Clin Aesthet Dermatol* 2024; 17 (1): 15-23. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38298753>
9. Palakornkitti P, Rattananukrom T. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms Induced by Diosmin and Hesperidin: A Case Report. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology* 2024; 17: 1127-32.
10. Barbaud A, Goncalo M, Mockenhaupt M, Copaescu A, et al. Delayed Skin Testing for Systemic Medications: Helpful or Not? *J Allergy Clin Immunol Pract* 2024; 12 (9): 2268-77.