



Casos Clínicos

Exantema intertriginoso y flexural simétrico por fármacos: presentación de un caso

Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema: a case report

Sofía Cortés Pater

Médica residente, Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Austral, Pilar, Argentina

Mario Abbruzzese, Médico de planta, Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Austral, Pilar, Argentina

Carla Barbini, Médica, Jefa de Residentes, Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Austral, Pilar, Argentina

Corina Busso, Médica, Jefa, Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Austral, Pilar, Argentina

Abstract

Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema (SDRIFE) is a benign, self-limited, immune-mediated, symmetric erythematous rash involving the buttocks and other intertriginous/flexural areas, observed after systemic exposure to a drug in an individual with or without prior sensitization. We present a 70-year-old patient, who presented SDRIFE after the administration of piperacillin-tazobactam which improved rapidly after its suspension.

Keywords: SDRIFE, systemic exposure to a drug, piperacillin-tazobactam, betalactámicos, benign self-limited rash

Resumen

El exantema intertriginoso y flexural simétrico relacionado con fármacos (SDRIFE, por su sigla en inglés) es una erupción eritematosa simétrica, inmunomediada, benigna y autolimitada, que compromete glúteos y otras áreas intertriginosas, flexurales o ambas, y que se observa luego de la exposición sistémica a un fármaco en un individuo con sensibilización previa o sin ella. Se comenta el caso clínico de un paciente de 70 años de edad, que presentó SDRIFE posterior a la administración de piperacilina-tazobactam y que mejoró rápidamente luego de su suspensión.

Palabras clave: SDRIFE, exposición sistémica a un fármaco, piperacilina-tazobactam, betalactámicos, erupción benigna y autolimitada

Acceda a este artículo en siicsalud

<https://www.siicsalud.com/dato/casic.php/170387>



+ Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de los autores.



www.doi.org/10.21840/siic/170387

A los tres días del inicio del antibiótico IV presentó exantema eritemato-purpúrico de distribución bilateral y simétrica, asintomático, localizado en la nuca, las axilas, los pliegues antecubitales, la región inframamaria, el pliegue suprapúbico, la raíz de los miembros inferiores y los glúteos. No se observaban ampollas, despegamiento cutáneo ni compromiso de mucosas (Figuras 1 a 3).



Figura 1. Exantema eritemato-purpúrico localizado en la nuca.

Introducción

Paciente de sexo masculino de 70 años de edad, con antecedente de un linfoma no Hodgkin T angioinmunoblástico en estadio IIIA, que ingresó al Hospital Universitario Austral para un trasplante autólogo de médula ósea que se realizó en agosto de 2021.

Como preparación para el trasplante requirió quimioterapia con ciclofosfamida, doxorubicina, meprednisona y vincristina durante los meses de marzo a junio de 2021. También, realizó acondicionamiento en los primeros días de internación con carmustina, etopósido y ciclofosfamida.

Durante la internación el paciente presentó su primer evento de neutropenia febril, asociado con una bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa* multisensible, por lo que se inició tratamiento antibiótico con piperacilina-tazobactam 4.5 g por vía intravenosa (IV) cada 6 horas.



Figura 2. Exantema eritemato-purpúrico de distribución bilateral y simétrica ubicado en los glúteos.



Figura 4. Leve hiperpigmentación ubicada en los glúteos, interpretada como posinflamatoria.



Figura 3. Exantema eritemato-purpúrico de distribución bilateral y simétrica ubicado en el pliegue suprapúbico, la raíz de miembros inferiores y la región inguinal.



Figura 5. Pliegue suprapúbico, raíz de miembros inferiores y región inguinal sin lesiones.

Con diagnóstico presuntivo de exantema intertriginoso y flexural simétrico relacionado con fármacos (SDRIFE, por su sigla en inglés), y con la identificación de piperacilina-tazobactam como su posible agente etiológico, se cambió el tratamiento antibiótico, se indicaron pautas de cuidado de la piel y tratamiento tópico con crema de betametasona dos veces por día y clotrimazol en pasta en pliegues inguinales y suprapúbico.

El paciente evolucionó con una rápida mejoría de la erupción, sin aparición de nuevas lesiones, con involución gradual de las presentes, descamación posinflamatoria y resolución completa en la visita de control luego de un mes (Figuras 4 y 5).

■ Discusión

El SDRIFE se define como una erupción benigna y auto-limitada, caracterizada por el compromiso simétrico de los glúteos y flexural, sin afección sistémica, que se observa luego de la exposición a ciertos fármacos sistémicos,¹⁻⁵ sin que requiera sensibilización previa.^{1,6-8}

Esta forma de reacción adversa a medicamentos (RAM) fue originalmente descrita en 1984 como síndrome de *baboom* (babuino o mandril), por su semejanza clínica con las nalgas rojas de estos monos, después de una exposición sistémica a alérgenos de tipo IV, como mercurio y níquel, pero también a ampicilina.⁹ El acrónimo SDRIFE fue introducido por Hausermann en 2004.¹⁰ Se diferencia de otras RAM debido a su morfología y distribución típicas y a la ausencia de hallazgos sistémicos.

Es una entidad infrecuente, probablemente subdiagnosticada, que tiene predominio en el sexo masculino (relación 3:1).^{1,3} Afecta a pacientes de cualquier edad;¹¹ sin embargo, son pocos los casos informados en niños.^{1,3}

La etiología es desconocida. Se trataría de una reacción de hipersensibilidad de tipo IV,^{1-4,7,8,11-13} lo que estaría respaldado por la evidencia inmunohistoquímica de infiltrados de células T CD4+ y por el aumento en la expresión de P-selectina CD26 en el endotelio y queratinocitos, que recluta células T *helper* tipo 1 en el sitio de la inflamación.³ Según algunos autores, podría corresponder tanto a hipersensibilidad de tipo IVa con células T CD4+ y macrófagos, como a hipersensibilidad de tipo IVc con células T CD4 y CD8 citotóxicas.¹²

Sin embargo, esto no explica la aparición de SDRIFE después de la primera exposición a un fármaco determinado sin sensibilización previa.¹⁰

Los mecanismos fisiopatológicos también podrían incluir un fenómeno de recuerdo (*recall*), debido a la reactivación de la toxicidad tisular con predilección en sitios intertriginosos (por ejemplo, varios años después de una infección por hongos), a interacciones directas de los fármacos con inmunorreceptores y a particularidades anatómicas de los grandes pliegues (entre ellos la abundancia de glándulas sudoríparas ecrinas y la oclusión).¹⁰

Entre los fármacos causantes del SDRIFE (Tabla 1), los antibióticos, en especial el grupo de los betalactámicos,^{7,8,11} son la primera causa, entre los cuales la amoxicilina es responsable de la mitad de los casos.⁴ No obstante, también

se encuentra relacionado con antibióticos no betalactámicos y con otros fármacos.^{2,3,6,7,11,14} Recientemente se han descrito casos probablemente asociados con las vacunas contra la COVID-19 de Pfizer-BioNTech¹⁵ y CoronaVAc de SinoVac Biotech,¹⁶ y con el remdesivir.¹⁷

Tabla 1. Agentes causales informados de exantema intertriginoso y flexural simétrico relacionado con fármacos (SDRIFE).

Analgésicos y antiinflamatorios no esteroides	Ácido mefenámico, celecoxib, codeína, etoricoxib, ibuprofeno, naproxeno, nefopam, oxicodona, piritramida, paracetamol, salsalato
Antibióticos	Amoxicilina, amoxicilina-clavulánico, ampicilina, ampicilina-sulbactam, bencilpenicilina, cefalexina, cefixima, ceftriaxona, cefuroxima, cirpofloxacina, claritromicina, clindamicina, cloxacilina, daptomicina*, doxiciclina, eritromicina, fenoximetilpenicilina, metronidazol, roxitromicina, secnidazol, trimetoprima-sulfametoxazol
Antifúngicos	Fluconazol, itraconazol, nistatina, terbinafina
Antivirales	Remdesivir*, valaciclovir
Biológicos	Brentuximab vedotina, cetuximab, golimumab, infliximab
Fármacos antisecretorios	Cimetidina, omeprazol, ranitidina
Glucocorticoides	Betametasona, cloprednol, deflazacort, dexametasona, hidrocortisona, metilprednisolona*, prednisolona*
Oncológicos	Bortezomib, everolimus, gefitinib, mitomicina C
Psicofármacos	Clozapina, hidroxizina, loflazepato de etilo, risperidona, rivastigmina, vareniclina
Medios de contraste	Iomeprol (Iomeron®), iopromida (Ultravist®), sulfato de bario
Otros	Ácido zoledrónico, alopurinol, ambroxol, berberina, bufexamac tópico, etonogestrel (liberado de Nuvaring®), heparina intravenosa, hidroxiurea, inmunoglobulina intravenosa, lágrimas de Job (ingrediente de Ibane®)*, pomada antihemorroidal de almizcle, pseudoefedrina, tacrolimus, telmisartán-hidroclorotiazida, terazosina, disulfuro de tiamina*, vacuna de Pfizer-BioNTech COVID-19 y vacuna CoronaVAc de SinoVac Biotech

* Posible asociación con SDRIFE.

Adaptado de Remdesivir-induced symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema (SDRIFE)? A case report with review of the literature. Heck et al., Eur J Clin Pharmacol 77(1):142, 2021.

La latencia es de unas pocas horas hasta algunos días luego de la administración del fármaco causante.^{3,6,11,12}

El diagnóstico es clínico y consta de cinco criterios: 1) exposición a un fármaco sistémico, tanto por primera vez como luego de una dosis repetida; 2) eritema de bordes bien delimitados en el área glútea/perianal o eritema en forma de V en el área perigenital/inguinal, o ambos; 3) compromiso de al menos otra zona intertriginosa o flexural; 4) distribución simétrica, y 5) ausencia de síntomas y signos sistémicos.¹⁰ Las lesiones cutáneas se describen habitualmente como eritema máculo-papular o placas. De manera infrecuente se pueden observar pústulas, pápulas, ampollas y lesiones purpúricas.^{6,11,18}

Por lo general, el SDRIFE no afecta las mucosas, y el compromiso de la cara y las superficies palmoplantares

es muy poco común.¹⁸ Puede progresar a un exantema máculo-papular generalizado si no se retira el fármaco desencadenante.⁹

Debido a su morfología característica, distribución simétrica que afecta pliegues y ausencia de síntomas sistémicos, puede diferenciarse de otras dermatosis cutáneas secundarias a fármacos.² Como diagnósticos diferenciales deben plantearse intertrigo, dermatitis seborreica, dermatitis de contacto,^{3,11} eritema fijo por fármacos,^{3-5,13,19} pustulosis exantemática generalizada y aguda,^{3,5} eritema multiforme¹⁹ y síndrome de reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*).^{4,5} En un paciente que se encuentra recibiendo quimioterapia se debe diferenciar del eritema tóxico por quimioterápicos, que es habitualmente doloroso y asociado con parestesias y descamación, principalmente de palmas, plantas y regiones intertriginosas.^{4,13}

El diagnóstico del SDRIFE es clínico, basado en una historia clínica detallada y un examen físico minucioso. Se puede complementar tanto con las pruebas de parches (PATCH test) y la prueba de provocación.⁷ El primero es positivo solo en el 50% de los casos,^{6,11} probablemente debido a una absorción cutánea reducida del fármaco. Por otro lado, la prueba de provocación es el método de referencia (*gold standard*) para determinar el fármaco causante y es positivo en la mayoría de los pacientes.^{2,3,5}

Los hallazgos histológicos, si se decide realizar una biopsia, pueden ser muy variables. Lo más común es observar un infiltrado inflamatorio mononuclear perivascular superficial inespecífico¹¹ y, con menor frecuencia, la presencia de neutrófilos, eosinófilos, pústulas subcórneas, cambios vacuolares y queratinocitos necróticos.^{2,3,5,7,19}

El tratamiento se centra en la suspensión inmediata del posible agente causal. Se puede complementar con corticoides tópicos, y eventualmente sistémicos, y antihistamínicos para el abordaje sintomático del prurito.^{1,4,6,11,13}

Luego de la suspensión del fármaco sospechoso, el exantema resuelve gradualmente;^{1,6,13} la mayoría de los síntomas persisten desde unos pocos días hasta dos semanas luego de la interrupción del fármaco.¹⁹ El pronóstico es bueno y las complicaciones son excepcionales.¹

Aunque el SDRIFE se ha asociado principalmente con betalactámicos, antihipertensivos, medios de radiocontraste, agentes quimioterapéuticos y productos biológicos,¹⁷ y en algunos artículos se ha planteado la piperacilina/tazobactam entre los posibles agentes causales,^{20,21} en nuestra búsqueda bibliográfica solo encontramos dos artículos en los que se consideraba la piperacilina-tazobactam como una posible causa de SDRIFE. La ausencia de publicaciones científicas sobre casos en los que se relacione únicamente la piperacilina-tazobactam con esta erupción de origen farmacológico, como fue el caso de nuestro paciente, nos lleva a pensar en su rareza.

De acuerdo con el algoritmo de Naranjo, o Escala de Probabilidad de Reacción Adversa a Medicamentos,²² podemos decir que nuestro paciente presentó un SDRIFE probablemente secundario a piperacilina-tazobactam debido a que el cuadro se manifestó con una secuencia temporal razonable luego de la administración del fármaco, con una sustancial mejoría luego de la suspensión de este, y sin poder ser justificado por otro agente causal.

Bibliografía

1. Harbaoui S, Litaïem N. Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema 2021. StatPearls Publishing. Treasure Island 2019.
2. Mohapatra M, Panda M, Kar BR, Raj C. Symmetric drug-related intertriginous and flexural exanthema due to itraconazole: an uncommon side effect of a commonly used drug. *Indian Dermatol Online J* 8(6):501-503, 2017.
3. Nespoulous L, Matei I, Charissoux A, Bédane C, Assikar S. Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema (SDRIFE) associated with pristinamycin, secnidazole, and nefopam, with a review of the literature. *Contact Dermatitis* 79(6):378-380, 2018.
4. Li DG, Thomas C, Weintraub GS, Mostaghimi A. Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema induced by doxycycline. *Cureus* 9(11):e1836, 2017.
5. Bulur I, Keseroglu HO, Saracoglu ZN, Gönül M. Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema (Baboon syndrome) associated with infliximab. *J Dermatol Case Rep* 9(1):12-14, 2015.
6. Magnolo N, Metze D, Ständer S. Pustulobullous variant of SDRIFE (symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema). *J Dtsch Dermatol Ges* 15(6):657-659, 2017.
7. Çiğdem Aktürk A, Bayramgürler D, Salman S, Yıldız KD, Odyakmaz Demirsoy E. Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema (SDRIFE) induced by oral metronidazole. *Cutan Ocul Toxicol* 33(4):337-338, 2014.
8. Labadie JG, Florek AG, Croitoru A, Liu W, Kronic AL. First case of symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema (SDRIFE) due to Berberine, an over-the-counter herbal glyceemic control agent. *Int J Dermatol* 57(9):e68-e70, 2018.
9. Andersen KE, Hjorth N, Menné T. The baboon syndrome: systemically-induced allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 10(2):97-100, 1984.
10. Häusermann P, Harr T, Bircher AJ. Baboon syndrome resulting from systemic drugs: is there strife between SDRIFE and allergic contact dermatitis syndrome? *Contact Dermatitis* 51(5-6):297-310, 2004.
11. Karadag AS, Ozlu E, Akdeniz N, Uzuncakmak TK, Turkoglu Z, Ozkanli S, Zemheri E. Oral mucosal involvement and petechial lesions: a SDRIFE case with unusual findings. *Cutan Ocul Toxicol* 35(2):157-159, 2016.
12. Huynh T, Hughey LC, McKay K, Carney C, Sami N. Systemic drug-related intertriginous and flexural exanthema from radio contrast media: A series of 3 cases. *JAAD Case Rep* 1(3):147-149, 2015.
13. Weiss D, Kinaciyan T. Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema (SDRIFE) induced by mefenamic acid. *JAAD Case Rep* 5(1):89-90, 2018.
14. Daito J, Hanada K, Katoh N, Katoh S, Sakamoto K, Asai J, et al. Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema caused by valacyclovir. *Dermatology* 218(1):60-62, 2009.
15. Hai J, Shawa H, Kim-Lim P, Wang J, Vy M, Fung M, et al. Systemic drug-related intertriginous and flexural exanthema induced by the Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine: A report of 2 cases. *JAAD Case Rep* 18:57-60, 2021.
16. Orenay OM, Balta I, Yigit D, Eksioglu M. Systemic drug-related intertriginous and flexural exanthema like eruption after Corona-Vac vaccine. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 35(10):e634-e635, 2021.
17. Heck J, Stichtenoth DO, Mettin R, Jöckel J, Bickel C, Krichevsky B. Remdesivir-induced symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema (SDRIFE)? A case report with review of the literature. *Eur J Clin Pharmacol* 77(1):141-144, 2021.
18. Tan SC, Tan JW. Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 11(4):313-318, 2011.
19. Yang SY, Lan CC, Hu SC. Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema (SDRIFE) induced by golimumab. *Int J Dermatol* 56(5):571-572, 2017.
20. Bevilaqua M, Ribolli GB, Luzzatto L, Fernandes J, Pasqualotto AC, Bonamigo RR. SDRIFE-like rash in COVID-19 patient: drug reaction or another cutaneous manifestation of SARS-CoV-2? *Int J Dermatol* 60(7):884-885, 2021.
21. Lee HY. Melphalan/piperacillin/tazobactam. Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema and eccrine squamous syringometaplasia: 2 case reports. *Reactions* 1483:64, 2014.
22. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases 2012-. Adverse Drug Reaction Probability Scale (Naranjo) in Drug Induced Liver Injury. Updated 2019.

Información relevante

Exantema intertriginoso y flexural simétrico por fármacos: presentación de un caso

Respecto a la autora



Sofía Cortés Pater. Médica. Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Dermatología (SAD). Residente de 4° año, Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Austral, Pilar, Argentina. Temas de interés: farmacodermias, colagenopatías.

Respecto al caso clínico

Se comenta el caso clínico de un paciente de 70 años de edad, que presentó exantema intertriginoso y flexural simétrico relacionado con fármacos (SDRIFE, por su sigla en inglés) posterior a la administración de piperacilina-tazobactam. Es notable la ausencia de publicaciones científicas que refieran casos en los que se mencione únicamente a este fármaco como causante, aunque esta manifestación se ha asociado principalmente con el uso de betalactámicos.

La autora pregunta

El exantema intertriginoso y flexural simétrico por fármacos es una entidad infrecuente, probablemente subdiagnosticada, que tiene predominio en el sexo masculino. Si bien afecta a pacientes de cualquier edad, son pocos los casos informados en niños.

El exantema intertriginoso y flexural simétrico por fármacos (SDRIFE) es una erupción cuyas características son:

- A** Compromete principalmente las zonas extensoras.
- B** Es maligna y mortal cuando se debe a neoplasia oncohematológica.
- C** Requiere múltiples biopsias para su diagnóstico.
- D** Es secundaria a reacciones adversas, principalmente a betalactámicos.
- E** Es benigna y afecta mucosas cuando se debe a vacunas.

Corrobore su respuesta: www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/170387

Palabras clave

SDRIFE, exposición sistémica a un fármaco, piperacilina-tazobactam, betalactámicos, erupción benigna y autolimitada

Keywords

SDRIFE, systemic exposure to a drug, piperacillin-tazobactam, betalactamics, benign self-limited rash

Lista de abreviaturas y siglas

IV, intravenosa; SDRIFE, exantema intertriginoso y flexural simétrico relacionado con fármacos; RAM, reacción adversa a medicamentos; DRESS, síndrome de reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos.

Cómo citar

Cortés Pater S, Abbruzzesse M, Barbini C, Busso C. Exantema intertriginoso y flexural simétrico por fármacos: presentación de un caso. *Salud i Ciencia* 25(2):93-7, May-Jun 2022.

How to cite

Cortés Pater S, Abbruzzesse M, Barbini C, Busso C. Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema: a case report. *Salud i Ciencia* 25(2):93-7, May-Jun 2022.

Orientación

Clinica, Diagnóstico

Conexiones temáticas

