

REPORTE DE CASO

Dress por litio: reporte de un caso pediátrico

Lithium dress: a pediatric case report / Dress por Lítio: relato de caso pediátrico

Sara Vallejo Tamayo¹, María Paula Alviar Ortiz¹, Marie Claire Berrouet Mejía^{1,2}, Ana María Mejía Giraldo^{1,2}

Fecha de recepción:

28 de septiembre de 2022.

Fecha de aprobación:

6 de junio de 2023.

RESUMEN

La reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos denominada DRESS (por sus siglas en inglés, *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) hace parte de un amplio espectro denominado toxicodermias. La incidencia exacta no es conocida en niños; sin embargo, en la literatura se ha estimado una tasa de mortalidad que puede llegar a ser tan alta como el 10%. Presentamos el caso de una paciente adolescente con antecedente personal de trastorno afectivo bipolar (TAB), quien recibía de forma ambulatoria sertralina, quetiapina y trazodona. Por presencia de alucinaciones se adicionó litio al manejo. Diez días después acude al servicio de urgencias por aparición de erupción cutánea y síntomas sistémicos, por lo que se sospechó un cuadro clínico secundario a hipersensibilidad a los medicamentos.

Palabras clave: síndrome de DRESS; litio; eosinofilia.

ABSTRACT

The reaction to drugs with eosinophilia and systemic symptoms called DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) is part of a broad spectrum called toxicodermias. The exact incidence is not known in children; However, a mortality rate that can be as high as 10% has been estimated in the literature. We present the case of a teenage patient with a personal history of bipolar affective disorder (BD), who received sertraline, quetiapine and trazodone on an outpatient basis. Due to the presence of hallucinations, lithium was added to the management. Ten days later she went to the emergency department due to the appearance of a skin rash and systemic symptoms, for which a clinical condition secondary to hypersensitivity to medications was suspected.

Key words: DRESS syndrome; lithium; eosinophilia.

RESUMO

A reação a medicamentos com eosinofilia e sintomas sistêmicos denominada DRESS (Por suas siglas em inglês Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) faz parte de um amplo espectro denominado toxicodermias. A incidência exata não é conhecida em crianças; No entanto, uma taxa de mortalidade que pode chegar a 10% foi estimada na literatura. Apresentamos o caso de um paciente adolescente com história pessoal de transtorno afetivo bipolar (TAB), que recebeu sertralina, quetiapina e trazodona em regime ambulatorial. Devido à presença de alucinações, foi adicionado lítio ao manejo. Dez dias depois, recorreu ao pronto-socorro devido ao aparecimento de erupção cutânea e sintomas sistêmicos, suspeitando-se de quadro clínico secundário a hipersensibilidade a medicamentos.

Palavras-chave: Síndrome DRESS; lítio; eosinofilia.

Forma de citar este artículo:

Vallejo S, Alviar MP, Berrouet MC, Mejía AM. Dress por litio: reporte de un caso pediátrico. Med UPB. 2024;43(1):113-117. DOI: <http://10.18566/medupb.v43n1.a12>

¹ Universidad CES. Medellín, Colombia.

² Hospital General de Medellín, Grupo de Investigación Hospital General de Medellín-Universidad CES. Medellín, Colombia.

Dirección de correspondencia:

Sara Vallejo Tamayo.
Correo electrónico: sara.vallejotamayo@gmail.com

INTRODUCCIÓN

El DRESS (por sus siglas en inglés, *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) es una reacción de hipersensibilidad inducida por medicamentos. Puede ser fatal y frecuente, incluye erupción cutánea, anomalías hematológicas, linfadenopatías y compromiso orgánico¹. Tiene distribución global y existen reportes de incidencia de 0.9 por cada 100.000 pacientes al año en poblaciones africanas, aunque puede estar subestimada dada su heterogeneidad de presentación clínica. Su frecuencia es variable según el tipo de medicamento, se ha reportado una mayor prevalencia en mujeres (relación hombre/mujer de 0.8), pero no es un dato constante en los diferentes estudios². En nuestro medio los registros de la ocurrencia de DRESS son escasos y aún más en la población pediátrica. Su diagnóstico es principalmente clínico y es un reto en cuanto a su variedad de presentación, sin embargo, debe ser considerado en todo niño con exposición a un nuevo medicamento.

A continuación, se revisa el caso clínico de una paciente adolescente con antecedente personal de trastorno afectivo bipolar (TAB), quien recibía de forma ambulatoria sertralina y quetiapina. Por presencia de alucinaciones se adicionó litio al manejo. Diez días después acude al servicio de urgencias por aparición de erupción cutánea y síntomas sistémicos, por lo que se sospechó un cuadro clínico secundario a hipersensibilidad a los medicamentos.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino de 13 años, quien consultó a un hospital de alta complejidad en Medellín por cuadro clínico de siete días de evolución consistente en lesiones maculares, redondeadas, pruriginosas; al inicio en miembros inferiores y luego se generalizan, sin compromiso de mucosas. Asociado a adenopatías cervicales y retroauriculares, cefalea y fiebre subjetiva. Refirió también odinofagia. Como antecedentes importantes presentaba trastorno afectivo bipolar (TAB) en tratamiento con sertralina, trazodona y litio, este último se había iniciado hace 10 días.

En principio fue valorada por pediatría, la paciente se encontraba estable hemodinámicamente, con presión arterial 100/60 mmHg, frecuencia cardiaca 87, frecuencia respiratoria 18, temperatura 36.6°C, saturación de oxígeno 99%. En el examen físico: con adenopatía cervical izquierda de 1.5x1.5 cm, dos adenopatías cervicales derechas de 1x1 cm, también retroauriculares bilaterales menores de 1 cm y axilares bilaterales de 2x2 cm, orofaringe lisa con leve eritema, dolor a la palpación abdominal

en hipocondrio derecho y las lesiones en piel de características maculo papulares eritematosas que desaparecían a la digitopresión y ubicadas en abdomen, cara medial de miembros inferiores y cara lateral de miembro superior derecho, asociadas a edema.

Al examen neurológico presentaba hiperreflexia, sin otros hallazgos adicionales. Se descartaron causas infecciosas. Después, por el antecedente de inicio reciente de un nuevo psicofármaco, se sospechó intoxicación o una reacción adversa a los medicamentos. En los paraclínicos se evidenció hemograma con eosinofilia, sin linfocitosis, plaquetas dentro del límite normal, función renal, hepática y electrolitos adecuados y litemia dentro de rangos normales (tabla 1).

Tabla 1. Resultados de los exámenes paraclínicos realizados al ingreso.

Prueba	Resultado
Hemograma	Eosinófilos 553 (7%), linfocitos 3160 (40%)
Ionograma	K 4.1 mmol/L Na 140 mmol/L
Función hepática	AST 21 ALT 22 - AST 18 ALT 19 - BI 0.4 mg/dL BD 0.4 mg/dL
Función renal	Creatinina 0.61 mg/dL BUN 11 mg/dL
Litemia	0.9 (Valores de referencia: 0.6-1.2mEq/L)

Aunque en los paraclínicos no se encontró compromiso hepático, llamaba la atención el número de eosinófilos elevados ya que para su edad (13 a 18 años) el valor normal debe ser entre 0 a 500 (0 a 3%)³, que en relación con el cuadro clínico hacía sospechar el diagnóstico de DRESS. Se calculó el puntaje RegiSCAR con un total de cinco puntos, lo cual lo calificaba como probable. Se decide hospitalizar para vigilancia de síntomas, cambios dermatológicos y control paraclínico. Fue valorada por el servicio de toxicología, en un nuevo interrogatorio se encuentra presencia de los síntomas asociados al inicio del litio y mejoría de estos tras su suspensión. En los tres días posteriores, la paciente comenzó a presentar mejoría del brote en piel con resolución completa del mismo al cuarto día. Para el día seis, se logra evidenciar un descenso importante de los eosinófilos, resolución de adenopatías, fiebre y *rash*. Debido a lo anterior, se da de alta y se deja manejo ambulatorio con sertralina y ácido valproico, el cual toleró.

DISCUSIÓN

El síndrome de DRESS es una reacción de hipersensibilidad grave a fármacos o sus metabolitos activos. Su periodo de latencia no ha sido establecido con claridad en la literatura, sin embargo, se ha planteado que puede ir desde dos semanas hasta tres meses entre la exposición al medicamento y el inicio del cuadro⁴. Clásicamente se había descrito asociado a anticonvulsivantes como la fenitoína, luego se empezaron a describir otros anticonvulsivantes como el fenobarbital y la carbamazepina, todos estos tenían en común la presencia de radicales arenóxidos. Con el tiempo se incluyeron no solo anticonvulsivantes (ácido valproico, lamotrigina), sino también antibióticos (sulfonamidas, la dapsona) y otros medicamentos (alopurinol)⁵⁻⁷.

Se estima que la incidencia en adultos puede variar entre 1/1.000 hasta 1/10.000. Si bien no hay datos muy claros sobre la incidencia real en niños, se sabe que es menor que en los adultos. No obstante, se debe tener en cuenta que la mortalidad en los niños puede llegar a ser del 10%, por ende, es importante considerarlo como diagnóstico diferencial en población pediátrica^{8,9}.

La fisiopatología del síndrome de DRESS no ha sido descubierta por completo. Se describe como una reacción de hipersensibilidad tipo IV, resultado de una interacción compleja entre factores genéticos, una respuesta inmunológica alterada junto con anomalías en el metabolismo y mecanismos de desintoxicación que en conjunto llevan a la formación de neoantígenos. A partir de lo anterior, se da la estimulación de linfocitos T y con esto la producción de citoquinas y aumento de eosinófilos tanto en sangre como periferia. Por otra parte, el rol de las infecciones virales, en especial virus herpes 6 y otros (HHV-8, EBV y CMV) tampoco ha sido esclarecido. La teoría más apoyada hasta el momento es: la respuesta inmunológica al medicamento expuesto induce una reactivación viral con consiguiente estimulación de linfocitos, en lugar de ser un evento desencadenante en la etiopatogenia de este síndrome⁹.

Además, se han propuesto diferentes hipótesis de cómo los medicamentos pueden inducir esta reacción¹⁰. En específico, en los anticonvulsivantes más relacionados con el síndrome de DRESS, como la fenitoína, el fenobarbital y la carbamazepina, se ha encontrado un mecanismo en común el cual se debe a la presencia de un anillo aromático en su estructura química. Al metabolizarse, ese anillo se convierte en arenóxidos, los cuales son compuestos altamente electrofílicos, por ende, se pueden unir de forma covalente a macromoléculas y como consecuencia produce citotoxicidad y activación del sistema inmune^{7,10}.

En cuanto a la clínica, es necesario resaltar que se puede comportar como un gran simulador ya que las manifesta-

ciones en piel pueden ser diversas, entre ellas: pústulas, vesículas, ampollas, lesiones en diana, entre otras^{6,11}. La manifestación cutánea más frecuente es una erupción morbiliforme, es decir, máculas difusas pruriginosas. Además, se asocia a síntomas sistémicos, lo que afecta sobre todo los sistemas linfático, hematológico y hepático; sin embargo, puede comprometer otros sistemas: gastrointestinal, renal, neurológico, cardiovascular, endocrino y pulmonar, de forma que puede generar presentaciones clínicas más severas. Así, al momento del enfoque del paciente con sospecha de DRESS, se debe descartar compromiso de múltiples órganos⁵.

El diagnóstico requiere de alta sospecha clínica por su variada presentación, más aún en la etapa pediátrica, donde las enfermedades exantemáticas son comunes. Una clave diagnóstica será el inicio reciente (en las últimas dos a ocho semanas) de algún medicamento, en especial si es acompañado de erupción en piel, anomalías hematológicas, alteración de pruebas hepáticas, adenopatías o compromiso de órgano blanco. Debido a lo anterior, el diagnóstico de DRESS es considerado desafiante y por esto en el año 2007 Kaun *et al.*, como parte del Registro Europeo de Reacciones Cutáneas Adversas Severas (SCAR), desarrollaron unos criterios basados en datos clínicos y de laboratorio para el reconocimiento de la entidad, el RegiSCAR. Se trata de un sistema de puntuación el cual clasifica el cuadro como “definitivo” cuando el puntaje es mayor a cinco puntos, “probable” para cuatro y cinco puntos, “posible” entre dos y tres puntos y “no” cuando es menor a dos puntos^{12,13}. La puntuación del RegiSCAR de la paciente fue de cinco puntos, lo que corresponde a síndrome de DRESS probable. El anterior es un puntaje aceptado y reconocido, aun así, los criterios originales fueron los propuestos por Bocquet *et al.*, también otros criterios han sido propuestos por el Comité de Investigación Japonés sobre Reacciones Adversas Cutáneas Graves (J-SCAR). Estos dos últimos han sido clasificados como de menor utilidad y aplicación por su inflexibilidad y escasa disponibilidad de paraclínicos solicitados de manera respectiva¹⁴.

Hasta el momento no se cuenta con ensayos clínicos de tipo prospectivo con base al tratamiento, por lo tanto, las recomendaciones actuales para el manejo son basadas en recomendaciones de expertos y reportes de caso⁹. En definitiva, el pilar más importante siempre será el retiro del agente causal lo más rápido posible y, de no ser posible, se deben retirar todos los medicamentos potencialmente causales. Lo anterior, además de mejorar el pronóstico, puede ser la única medida necesaria para alcanzar la remisión.

En los casos más leves como el que presentó la paciente, el tratamiento a realizar es de soporte, básicamente manejar la sintomatología con esteroides tópicos, antihistamínicos y emolientes. No hay indicación de esteroides

sistémicos sin compromiso sistémico. En casos moderados a graves también se han empleado inmunosupresores, inmunoglobulina intravenosa y plasmaféresis (12).

La importancia del caso expuesto radica en que el DRESS no suele ser descrito en asociación con litio. Si bien es frecuente que sea el causante de efectos adversos dermatológicos como acné, psoriasis o alopecia, no es común que genere DRESS^{15,16}. Se destaca que la paciente estaba en tratamiento con otros psicofármacos como sertralina, quetiapina y trazodona. Se logra establecer criterios de causalidad de Bradford Hill como temporalidad, coherencia y plausibilidad¹⁷. Luego de tres días de iniciar el litio, se comienza a evidenciar la sintomatología, solo hasta la suspensión del agente, y no de los otros psicofármacos, se observa la mejoría clínica y paraclínica. En la paciente también desde farmacovigilancia se puntuó el Algoritmo de Naranjo, con un puntaje de ocho puntos que clasificaron a la reacción como probable¹⁸.

Al revisar la literatura se encontró que múltiples medicamentos pueden causar DRESS, pero el litio no está incluido. En una revisión sistemática publicada en el 2020, que incluyó 82 artículos con 148 pacientes menores de 18 años con diagnóstico final de DRESS, la mayoría de los medicamentos desencadenantes fueron anticonvulsivantes y antibióticos, representaban el 52.6% y el 33.6% en cada caso, sin mención alguna del litio¹⁹. Los reportes de caso específicamente por litio son escasos, la

mayoría de ellos aparecen en adultos y solo se encontró uno en la población pediátrica: una paciente femenina adolescente de 16 años con antecedente de TAB, quien presentó síndrome de DRESS tres semanas después de iniciar tratamiento con carbonato de litio. En este caso, el motivo de consulta fue náuseas y múltiples episodios eméticos en comparación a nuestra paciente donde el brote en piel fue su queja inicial²⁰.

CONCLUSIONES

Respecto al caso expuesto se puede concluir que el DRESS, aunque es una entidad poco frecuente, se debe tener en cuenta como diagnóstico diferencial en especial en la población pediátrica, dada la similitud de las manifestaciones cutáneas de las enfermedades exantemáticas de la infancia. También es necesario tener presente que, si bien no suele asociarse a anticonvulsivantes y antibióticos, el litio debe ser parte de la lista de los posibles medicamentos causales.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

REFERENCIAS

1. Metterle L, Hatch L, Seminario-Vidal L. Pediatric drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: A systematic review of the literature. *Pediatr Dermatol.* 2020;37(1):124–9.
2. Gallo-Echeverri S, Gallo-Echeverri MC, Caicedo-Bello LG, Zuluaga-Restrepo A, Berrouet-Mejía MC. Reacciones adversas medicamentosas cutáneas: enfoque en el servicio de urgencias. *Rev Asoc Colomb Dermatol Cir Dematol.* 2022;30(1):29–46.
3. Orkin S, Nathan D, Ginsburg D, Look AT, Fisher D, Lux S. Nathan and Oski's hematology and oncology of infancy and childhood. 8th ed. Elsevier; 2014.
4. Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: Part II. Management and therapeutics. *J Am Ac Dermatol.* 2013;68(5):709.e1-709.e9.
5. Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: Part I. Clinical perspectives. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68(5):693.e1-14.
6. Behera SK, Das S, Xavier AS, Selvarajan S. DRESS syndrome: A detailed insight. *Hosp Pract.* 2018;46(3):152–62.
7. Gogtay NJ, Bavdekar SB, Kshirsagar NA. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: A review. *Expert Opin Drug Saf.* 2005;4(3):571–81.
8. Mockenhaupt M. Epidemiology of cutaneous adverse drug reactions. *Allergol Select.* 2017;1(1):96–108.
9. Mori F, Caffarelli C, Caimmi S, Bottau P, Liotti L, Franceschini F, *et al.* Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) in children. *Acta Biomed.* 2019;90(Suppl 3):66–79.
10. Knowles SR, Dewhurst N, Shear NH. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: An update. *Expert Opin Drug Saf.* 2012;11(5):767–78.
11. Cho YT, Yang CW, Chu CY. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): An interplay among drugs, viruses, and immune system. *Int J Mol Sci.* 2017;18(6):1243.
12. Spanish guidelines for diagnosis, management, treatment, and prevention of DRESS syndrome. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2020;30(4):229-253.

13. Kardaun SH, Sidoroff A, Valeyrie-Allanore L, Halevy S, Davidovici BB, Mockenhaupt M, *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*. 2007;156(3):609–11.
14. Marrero MB. Comparación de diferentes escalas de puntuación con base en los criterios diagnósticos del síndrome de DRESS y determinación de sus características clínicas. *Dermatol Rev Mex*. 65(6):135-42.
15. Albert U, De Cori D, Blengino G, Bogetto F, Maina G. Lithium treatment and potential long-term side effects: a systematic review of the literature. *Riv Psichiatr*. 2014;49(1):12–21.
16. Sarantidis D, Waters B. A review and controlled study of cutaneous conditions associated with lithium carbonate. *Br J Psychiatry*. 1983;143:42–50.
17. Rothman KJ, Greenland S. Hill's Criteria for Causality. En: Armitage P, Colton T, editores. *Encyclopedia of Biostatistics* [Internet]. 1ª ed. Wiley; 2005 [citado el 24 de abril de 2023]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/0470011815.b2a03072>
18. 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.
19. Kim GY, Anderson KR, Davis DMR, Hand JL, Tollefson MM. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) in the pediatric population: A systematic review of the literature. *J Am Ac Dermatol*. 2020;83(5):1323–30.
20. Hester D, Wong K. Un-DRESSing Lithium: A pediatric case of lithium induced drug hypersensitivity syndrome. *Pediatrics*. 2019;144(2):603–603.