

Síndrome de hipersensibilidad a anticonvulsivantes secundario a ácido valproico

Hypersensitivity syndrome to anticonvulsant drugs secondary to valproic acid

MICHEL FAIZAL, LUIS FERNANDO PALMA,
MARÍA CRISTINA BOHORQUEZ • BOGOTÁ, D.C.

Resumen

Las reacciones medicamentosas presentan múltiples manifestaciones las cuales incluyen: exantemas, prurito, urticaria, fotosensibilidad y, en casos severos, eritema multiforme y necrólisis epidérmica tóxica; otras manifestaciones infrecuentes son: morfea, púrpura, alopecia, vitiligo, porfiria, vasculitis y reacciones liquenoides; virtualmente cualquier sustancia ingerida puede ocasionar una reacción de hipersensibilidad.

Presentamos el caso de una mujer que desarrolló un síndrome de hipersensibilidad a anticonvulsivantes secundario al ácido valproico caracterizado por: fiebre, eritrodermia, linfadenopatía, alteraciones neurológicas, hematológicas y hepáticas con un patrón histológico cutáneo liquenoide. (*Acta Med Colomb 2003; 28: 209-213*)

Palabras clave: *Acido valproico, reacción a drogas, eosinofilia, síntomas sistémicos*

Abstract

Drug reactions have diverse manifestations which include exanthema, urticaria, photosensitivity, and, in severe cases erythema multiforme and toxic epidermal necrolysis. Infrequent manifestations are: morphea, purpura, alopecia, vitiligo, porphyria, vasculitis and lichenoid reactions. Virtually, any ingested substance can produce a hypersensitivity reaction.

This is a case involving a 21 year old woman who developed an anticonvulsant hypersensitivity syndrome due to valproic acid intake, characterized by fever, erythroderma, lymph nodes enlargement, as well as neurological, hematological and hepatic alterations. Histological features of skin show a lichenoid pattern. (*Acta Med Colomb 2003; 28: 209-213*)

Keywords: *valproic acid, drug reaction, eosinophilia, systemic symptoms.*

Dr. Michel Faizal Gea-Gea: Dermatólogo Profesor asistente Unidad de Dermatología Universidad Nacional de Colombia; Dr. Luis Fernando Palma Escobar: Dermatopatólogo Profesor Asistente Departamento de Patología Universidad Nacional de Colombia; María Cristina Bohórquez Cubillos: Residente de Dermatología Universidad Nacional de Colombia. Correspondencia: Dr. Michel Faizal Gea-Gea: Unidad de Dermatología. Departamento de Medicina Interna. Oficina 314 Tel: 3165000 Ext 15011, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia.

Recibido: 02/07/03. Aceptado: 10/11/03

INTRODUCCION

El síndrome de hipersensibilidad a medicamentos es una reacción severa caracterizada por: exantema morbiliforme, dermatitis exfoliativa, fiebre, linfadenopatías, eosinofilia, linfocitosis atípica, compromiso visceral, hepatitis, nefritis, neumonitis, miocarditis y pericarditis entre otras alteraciones.

Los medicamentos inculpados inicialmente fueron los anticonvulsivantes pero actualmente también han sido reconocidos otros como la dapsona, alopurinol, minociclina y sulfametoxazol. (1)

El mecanismo patogénico está relacionado con los mecanismos de detoxificación de algunos medicamentos, susceptibilidad genética, mediación inmunológica y posiblemente infecciones virales. (2)

El pronóstico depende del compromiso orgánico, principalmente del desarrollo de falla hepática aguda.

Reconociendo la similitud con el síndrome hipereosinofílico idiopático, está indicado el tratamiento con corticosteroides sistémicos, especialmente si este compromiso amenaza la vida.(2)

El término "Síndrome de Hipersensibilidad" es ambiguo, designando cualquier reacción a medicamentos mediada inm-unológicamente, por ejemplo: exantemas, eritrodermia, lupus eritematoso sistémico inducido por medicamentos, síndrome de Stevens Johnson o necrosis epidérmica tóxica. El término que actualmente se propone y que representa una información precisa y clínicamente relevante es el acrónimo DRESS: Drug Rash or Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (Reacción a medicamentos con compromiso sistémico y eosinofilia). (1)

CASO CLÍNICO

Paciente femenino de 21 años de edad, ama de casa, procedente de Bogotá D.C., quien consulta al servicio de urgencias por cuadro de 15 días de evolución consistente en exantema maculopapular pruriginoso generalizado acompañado de fiebre y deterioro del estado general.

Un mes antes fue atendida para atención del parto en el mismo centro hospitalario, presentando las siguientes complicaciones: síndrome convulsivo parcial complejo y psicosis postparto, siendo medicada con carbamazepina (400 mg c/12 h) durante una semana, posteriormente se cambia manejo por ácido valproílico y prometazina. Es dada de alta con estos medicamentos. El recién nacido no presentó alteraciones. Quince días después consulta por cuadro de exantema generalizado pruriginoso para el cual se medicó trimetoprim/sulfametoxazol (160/800 mg c/12 h) sin suspender los anteriores medicamentos.

Antecedentes personales: G2P2 A0. Presentó dos episodios previos de psicosis: uno durante su primer parto y otro no asociado con algún evento desencadenante. Sin antecedentes familiares.

Ingresa al servicio de urgencias en regulares condiciones, febril, desorientada, sin adecuada relación con el medio, con lenguaje incoherente y alucinaciones visuales y auditivas.

Signos vitales: TA: 100/70 ,FC:120x' ,FR: 20x' , T°: 39°C

Auscultación cardiopulmonar con ruidos cardíacos taquicárdicos, sin soplos y murmullo vesicular normal. Adenomegalias difusas mayores de 1cm de diámetro de localización cervical, axilar y epitroclear. El examen cutáneo reveló un exantema morbiliforme difusamente distribuido sin afección del cuero cabelludo, el rostro presentaba descamación profusa, (fig 1)

Los exámenes de laboratorio demostraron: hemoglobina 11.9 g/dl (VN: 8.5-18g/dl). Leucocitos 51.1 K/uL (VN: 2.2-10.9K/U), Eosinófilos 23% (VN: hasta 4%). Neutrófilos 40% (VN: hasta 48.2%)



Figura 1. Eritrodermia.

Aspartate aminotransferasa (AST): 450 U/L (VN: 5-34 U/L). Aspartate alaninotransferasa (ALT): 718 U/L (VN: 0-43 U/L). Fosfatasa alcalina: 936 U/L (VN: 98-279 U/L). Deshidrogenasa láctica (LDH): 871 U/L (VN: 230-460 U/L).

Los siguientes exámenes fueron normales o no presentaron alteraciones: glicemia, bilirrubinas, parcial de orina, tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina, VDRL (venereal disease research laboratories), radiografía simple de tórax, ecografía hepatobiliar, tomografía axial computarizada cerebral simple. El extendido de sangre periférica no reveló linfocitos atípicos o células de Sézary.

El examen histopatológico cutáneo reveló un infiltrado perivascular superficial de interfase vacuolar compuesto por linfocitos, histiocitos y abundantes eosinófilos; además paraqueratosis y queratinocitos apoptóticos. (fig 2,3)

El tratamiento fue instaurado con medidas de soporte, suspensión del fármaco sospechoso (ácido valproílico), lorazepam 1 mg VO c/12 h, corticosteroides endovenosos (hidrocortisona 100 mg IV cada 6 horas). Una semana posterior al inicio de tratamiento presenta ostensible mejoría clínica y evolución hacia la normalización de los parámetros de laboratorio. Inadvertidamente se reinicia el ácido valproílico 1 dosis con recrudescencia del cuadro clínico cutáneo, retomando la mejoría ante la oportuna suspensión del fármaco.

Se prescribió prednisona a dosis de 1 mg por kilo de peso durante una semana adicional a la reactivación de la enfermedad y fue suspendida sin disminución de la dosis y sin presentar efecto de rebote; la evolución fue favorable con tendencia a la exfoliación cutánea postinflamatoria.

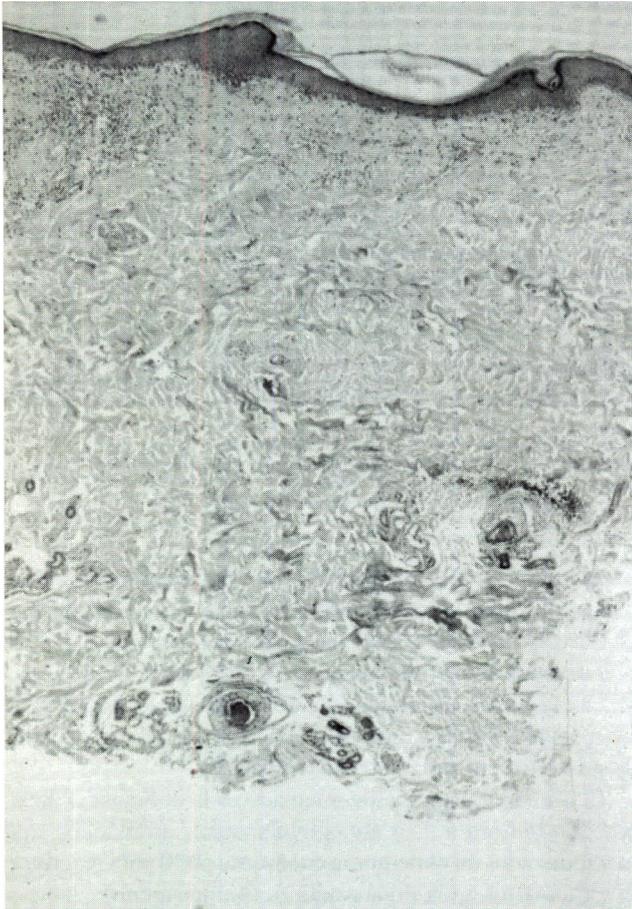


Figura 2. Fragmento de piel con dermatitis perivascular superficial de interfase vacuolar; la capa córnea muestra paraqueratosis. (H&E 5x).

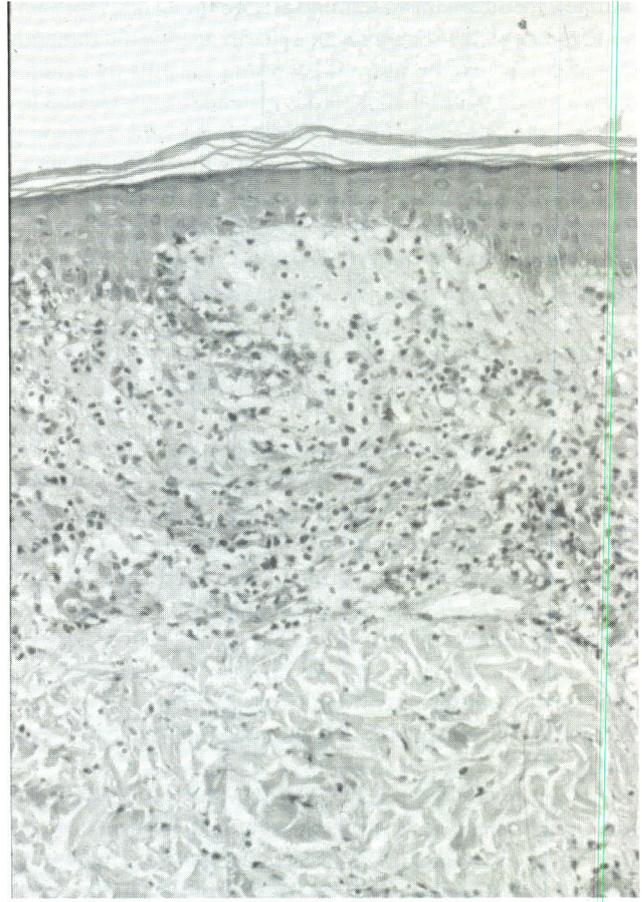


Figura 3. Vacuolización de la capa de células basales, queratinocitos apoptóticos y paraqueratosis; además, presencia de eosinófilos en el infiltrado. El hallazgo de paraqueratosis e infiltrado de eosinófilos establece la diferenciación con liquen plano. (H&E 20x).

Un mes después presentaba recuperación del cuadro clínico y continuando tratamiento psiquiátrico con lorazepam y haloperidol.

DISCUSIÓN

Las reacciones adversas a medicamentos son frecuentemente encontradas con la ingesta de diferentes compuestos y las manifestaciones cutáneas constituyen la mayor parte de estas.

La identificación del medicamento implicado se relaciona con: exposición previa al medicamento, presencia de otras alternativas etiológicas, el tiempo entre la ingesta y la aparición de la reacción, la dosis ingerida, la remisión del cuadro con la suspensión del fármaco, recurrencia con un nuevo reto y soporte estadístico. (2)

Este tipo de reacciones se desarrolla por diferentes eventos patológicos (inmunológicos y no inmunológicos) que dependen del estado inmunológico del paciente, su capacidad metabólica, la presencia de enfermedades intercurrentes y alteraciones hereditarias (deficiencias enzimáticas o protéicas).³

Se puede encontrar un gran espectro de manifestaciones clínicas como: urticaria, fotosensibilidad, cambios pigmentarios, exantemas, eritema multiforme, necrólisis epidérmica tóxica, eritema nodoso y un gran número de otros cuadros menos frecuentes pero que deben ser siempre sospechados ante la posibilidad de ser secundarios a fármacos.

El síndrome de hipersensibilidad es una reacción adversa a medicamentos caracterizada por: fiebre, exantema morbiliforme el cual evoluciona a dermatitis exfoliativa, linfadenopatías, compromiso orgánico (hepatitis, nefritis, miocarditis, pericarditis, neumonitis); el 90% de los pacientes presentan eosinofilia y el 40% experimentan alteraciones hematológicas parecidas a la mononucleosis infecciosa.⁽⁴⁾

Inicialmente fue designado como síndrome de hipersensibilidad a los anticonvulsivantes siendo implicados los de constitución aromática; con una incidencia estimada de 1:1000 a 1: 10.000 exposiciones.⁽⁵⁾

Actualmente la lista de medicamentos culpables ha sido expandida: sulfonamidas, minociclina, dapsona y alopurinol, razón por la cual fue designado: síndrome de hipersensi-

bilidad a medicamentos, término este ambiguo que representa cualquier reacción a medicamentos de mediación inmunológica como: exantemas, eritrodermia, pustulosis exantemática aguda generalizada, lupus eritematoso sistémico inducido por medicamentos, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. El término que actualmente se propone y que representa una información clínicamente relevante es el acrónimo DRESS (Drug Rash o Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) reacción a medicamentos con compromiso sistémico y eosinofilia. (1)

El mecanismo patogénico se relaciona con alteraciones inmunológicas, infecciones virales, defectos en la detoxificación de medicamentos y susceptibilidad genética o individual. (2)

La posible etiopatogénesis involucra la evidencia de infección de los queratinocitos epidérmicos por los virus herpes humano tipos 6 y 7, los cuales alteran la presentación antigénica de estas células y de las células de Langerhans por sus antígenos de histocompatibilidad (HLA) clase II a los linfocitos T. (6,7,8,9,10) Sobre el papel de los virus en las reacciones a medicamentos se da ejemplo en el exantema que se desencadena en los pacientes con mononucleosis infecciosa medicados con aminopenicilinas y la elevada frecuencia de reacciones adversas en los pacientes con SIDA. (11)

Los antígenos de los medicamentos son presentados por el complejo mayor de histocompatibilidad de las células de Langerhans o los queratinocitos epidérmicos a los linfocitos, alterando el balance entre células citotóxicas y ayudadoras. (12)

Los queratinocitos epidérmicos metabolizan el sulfametoxazol en N-4 hidroxilamina y N-acetil; la unión covalente hidroxilamina-sulfametoxazol está relacionada con la estimulación clonal por parte de las células alfa-beta a las células CD4 y CD8, aunque la unión no covalente puede explicar el hallazgo de estimulación clonal. (4)

La vía final del compromiso cutáneo principalmente queratinocítico inducido por medicamentos implica varios mecanismos: la piel de los pacientes con exantemas maculopapulares está infiltrada por células CD4 y CD8 expresando perforina y granzima B; además interleuquina 12 (IL 12) e interferon gama.

Estos hallazgos indican que estas citoquinas pueden activar las células citotóxicas las cuales están directamente relacionadas con estas reacciones cutáneas. (13)

Otras citoquinas efectoras incluye: IL5, IL6, IL10 y el factor de necrosis tumoral alfa el cual induce apoptosis en los queratinocitos. La apoptosis es probablemente uno de los mecanismos importantes de la muerte de los queratinocitos en la necrólisis epidérmica tóxica (14,15) y recientemente ha sido demostrado el papel de los ligandos fas-fas en la necrosis celular.(16)

El óxido nítrico es también responsable de la apoptosis y la necrosis; el ARN (mARN) inducido por la sintetasa de

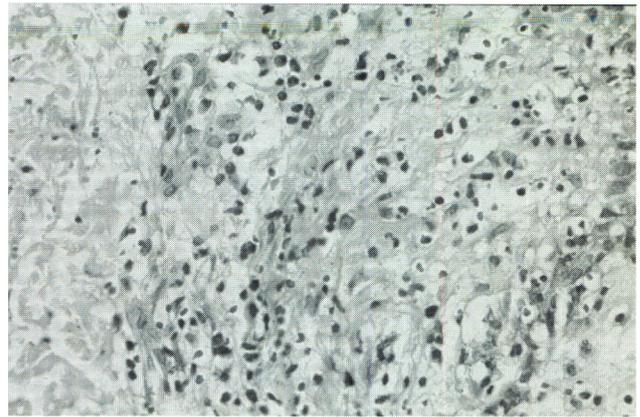


Figura 4. Presencia de abundantes eosinófilos junto con linfocitos e histiocitos haciendo parte del infiltrado dérmico, lo cual sugiere un mecanismo de hipersensibilidad. (H&E 40x).

óxido nítrico se ha encontrado en las células inflamatorias de la unión dermoepidérmica de los pacientes con síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. (17)

Los estudios en linfocitos de pacientes afectados revelan una elevada susceptibilidad de estos a los efectos tóxicos de los metabolitos de los anticonvulsivantes posiblemente debido a su baja capacidad de detoxificación.

El principal defecto documentado es la deficiencia de la epóxido hidrolasa. Los anticonvulsivantes aromáticos son metabolizados en parte por la citocromo p450 para reactivar intermediarios epóxido aromáticos (óxidos areno).

Inicialmente un complejo areno-p450 se forma y luego, a través de un proceso de transferencia de electrones se forman los óxidos areno que son altamente inestables y pueden transformarse no enzimáticamente en fenoles o hidrolizarse enzimáticamente con la epóxido hidrolasa a 1,2 dihidrodioles que son deshidrogenados a 1,2 difenoles. Estos compuestos areno pueden ser los responsables del inicio de la respuesta inmune como consecuencia de la deficiencia de epóxido hidrolasa.(5)

Otros investigadores han evidenciado tanto *in vivo* como *in vitro* que la fenitoína y la carbamazepina pueden simular la infección viral por Herpes Virus 6 y 7 mediante la activación de las células CD4 y CD8 con la concomitante producción de Interleuquina 5 y activación de los eosinófilos. (18)

El diagnóstico del síndrome de hipersensibilidad o DRESS está soportado por: características cutáneas, biológicas y orgánicas. Histológicamente existe un denso infiltrado de la dermis papilar con ocasional tropismo epidérmico, compuesto principalmente por linfocitos y escasos eosinófilos (2). El compromiso visceral ocasiona una mortalidad del 10% de los casos, siendo el 50% por hepatitis y el 10% por nefritis intersticial.

Este compromiso visceral está determinado por el ataque inmunológico a los órganos productores de citocromo P450.

El pronóstico depende del compromiso orgánico, especialmente la falla hepática aguda. (4) El tratamiento debe estar encaminado a la suspensión temprana del medicamento responsable, intervención terapéutica de los órganos comprometidos y el empleo de corticosteroides sistémicos en casos con compromiso visceral que pongan en riesgo la vida del paciente.

Las similitudes con el síndrome hipereosinofílico idiopático hacen de los corticosteroides la primera línea de terapia seguida por el interferon alfa. Estos deben ser administrados en casos dramáticos con compromiso visceral importante, reservando los corticoides tópicos para los casos leves.(4)

Presentamos el caso de una paciente con signos dermatológicos, biológicos y viscerales inequívocos del síndrome de hipersensibilidad a medicamentos o DRESS, representado por: compromiso cutáneo, hematológico (leucocitosis, eosinofilia) y visceral (hepático, ganglionar, sistema nervioso central), acompañado por un síndrome febril y una manifestación histológica cutánea liquenoide; el ácido valpróico probó su culpabilidad ante el inadvertido nuevo reto terapéutico.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Bocquet H, Bagot M, Rojeau J-C:** Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (Drug Rash With Eosinophilia and systemic Symptoms-DRESS). *Semin Cutan Med Surg* 1996; 15: 250-7.
2. **Prussick R, Knowles S, Shear UH.** Cutaneous Drug reactions. *Curr Prob Dermatol* 1994; 3:87- 122.
3. **Sullivan JR, Shear NH:** The drug hypersensitivity syndrome. What is pathogenesis?. *Arch Dermatol* 2001; **137:** 357-64
4. **Revuz:** New advances in severe adverse drug reactions. *Dermatologie Clinics* 2001; **19:** 697-709.
5. **Yoo JH, Kang Ds, Chun WH, et al:** Anticonvulsant hypersensitivity syndrome with an epoxide hydrolase defect. *Br J Dermatol* 1999; **140:**168-92
6. **Conilleau V, Domp Martin A, Verneuil L, et al:** Hypersensitivity syndrome due to 2 anticonvulsant drugs. *Contact Dermatitis* 1999; **41:**141-4.
7. **Descamps V, Bouscarat F, Laglenne S, et al:** Human herpesvirus 6 infection associated with anticonvulsant hypersensitivity syndrome and reactive haemophagocytic syndrome. *Br J Dermatol* 1997; **137:**605-8.
8. **Le Cleach L, Fillet AM, Agut H, et al:** Human herpesviruses 6 and 7. New roles yet to be discovered? *Arch Dermatol* 1998; **134:** 1155-57.
9. **Suzuki Y, Inagi R, Aono T, et al:** Human herpesvirus 6 infection as a risk factor for the development of severe Drug-induced hypersensitivity syndrome. *Arch Dermatol* 1998; **134:** 1108-12.
10. **Tohyama M, Yahata Y, Yasukawa M, et al:** Severe hypersensitivity syndrome due to sulfasalazine associated with reactivation of human herpesvirus 6. *Arch Dermatol* 1998; **134:**113-7.
11. **Saiag P, Caumes E, Chosidow O et al:** Drug-induced toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome) in patients infected with the human immunodeficiency virus. *J Am Acad Dermatol* 1992;**26:**567-74.
12. **Schnyder B, Mauri-Hellweg D, Zanni M, et al:** Direct MCH dependent presentation of the drug sulfamethoxazole to human β T cell clones. *J Clin Invest* 1997; **100:** 136-41.
13. **Yawalkar N, Egli F, Hari Y, et al:** Infiltration of cytotoxic T cells in drug induced cutaneous eruptions. *Clin Exp Allergy* 2000; **30:**847-55,
14. **Paquet P, Nikkeis A, Arrese JE, et al:** Macrophages and tumor necrosis factor in toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol* 1994; **130:**605-8.
15. **Paul C, Wolkenstein P, Adle A, et al:** Apoptosis as a mechanism of keratinocyte death in toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol* 1996; **134:** 710-14.
16. **Viard I, Wehrli P, Bullani R, et al:** Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD 95 with human intravenous immunoglobulin. *Science* 1998; **282:**490-3.
17. **Lerner LH, Qureshi AA, Reddy BV, et al:** Nitric oxide synthase in toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *J invest Dermatol* 2000; **114:**196-9.
18. **Mauri-Hellweg D, Bettens F, Mauri D, et al:** Activation of drug-specific CD4+ and CD8+ T cells in individuals allergic to sulfonamides, phenytoin and carbamazepine. *J Immunol* 1995; **155:** 462-72.