

SÍNDROME DE HIPERSENSIBILIDAD A ANTICONVULSIVANTES (SHA)

ANTICONVULSIVANT HYPERSENSITIVITY SYNDROME

V ESTRELLA *, E BARONI *, MB LEROUX **, A SÁNCHEZ ***,
A BERGERO **** y R FERNÁNDEZ BUSSY *****

SUMMARY: Anticonvulsivant hypersensitivity syndrome (AHS) is a rare and potentially fatal reaction characterized by the appearance of fever, skin rash and internal organ involvement.

Phenytoin, phenobarbital and carbamazepine are the most frequent aromatic anticonvulsivant causing the reaction. This syndrome occurs 1-8 weeks after the initial drug exposure.

We present the case of a female sixty two years old patient. She has been carbamazepine for a month, and claims to have a general state of ill-being, fever and maculopapular rash, extended through out 90% of the skin surface.

KEY WORDS: Anticonvulsivant hypersensitivity syndrome (AHS). Carbamazepine.

Rev Argent Dermatol 2007; 88: 46-54.

INTRODUCCIÓN

Las reacciones cutáneas por fármacos, llamadas también toxicodermias, farmacodermias y dermatosis por medicamentos, presentan una variedad de formas clínicas, mecanismos diversos, compromiso interno posible y un espectro de severidad de leve a fatal ^{1,2}.

Las reacciones adversas cutáneas medicamentosas afectan aproximadamente al 2,2% de los pacientes hospitalizados que reciben algún tipo de tratamiento sistémico. Su incidencia real es difícil de precisar, ya que para aseverar que un fármaco es responsable de determinada reacción, este debe cumplir una serie de criterios en base a variables a comprobar.

De todos los fármacos, los que más frecuentemente se vinculan a farmacodermias son los antibióticos (41%), principalmente, derivados penicilínicos y sulfonamidas, los antiinflamatorios no esteroideos (11%) y los anticonvulsivantes (10%) ³.

Se debe tener en cuenta que las farmacodermias generan en la piel cuadros clínicos muy diversos, que en ocasiones imitan entidades dermatológicas muy bien definidas y que provocan confusión con ellas.

Prácticamente, todas las lesiones cutáneas elementales pueden formar parte de erupciones producidas por fármacos.

Nuestra paciente recibió la carbamazepina, droga de elección para el tratamiento de la epilepsia, neuritis, neuralgias y trastornos bipolares. Las características farmacocinéticas de dicho fármaco son complejas porque están influidas por su limitada solubilidad en agua y por la capacidad para

* Jefe de Trabajos Prácticos en Dermatología. Universidad Nacional de Rosario.

** Médica Dermatóloga de Planta. Hospital Provincial del Centenario.

*** Médica Dermatóloga. Jefa de Concurrentes. Universidad Nacional de Rosario.

**** Médica Anatómopatóloga.

***** Profesor Titular de la Cátedra de Dermatología. Universidad Nacional de Rosario.

Hospital Provincial del Centenario. Cátedra de Dermatología. Universidad Nacional de Rosario. Urquiza 3101. Rosario, Provincia de Santa Fe. E-mail: veronicaestrella@yahoo.com.ar

aumentar su conversión, en un metabolito activo, por las enzimas oxidativas del hígado ^{4,5}.

Como manifestaciones adversas de dicho fármaco, se describen reacciones cutáneas, mucosas, en faneras y en otros órganos (Ver Cuadro I).

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino, de 62 años que consulta por presentar mal estado general, rash máculoeritematoso, erupción urticariforme en tronco, miembros superiores e inferiores y algunas vesicoampollas. Además, prurito intenso, adenopatías cervicales, conjuntivas eritematosas y lesiones erosivas en paladar blando. Por lo cual se decidió su internación.

Antecedentes de su enfermedad actual: recibió carbamazepina por presentar crisis de ausencia: 400 mg / día durante el mes previo a la consulta.

Antecedentes personales patológicos: hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca congestiva, rosácea, crisis de ausencia.

Laboratorio: glóbulos blancos: 11.200, fórmula N 66 %, E 16%, B 0 %, L 14%, M 4%, VES 1ª h 6 mm; TGP 90 UI/l; Gamma GT 100 UI/l, LDH 793 UI/l.

Resto: sin particularidades.

Examen físico: hipertermia 38°C – 38,5°C; adenopatías cervicales palpables, conjuntivas eritematosas.

Histopatología: Protocolo B 0522894. Las características histológicas son vinculables a erupción por drogas.

Tratamiento: antihistamínicos: difenhidramina 50 mg cada 8 hs; corticoides: prednisona 30 mg / día.

Hidratación parenteral correspondiente. Protector gástrico: ranitidina. Corticoides y emolientes tópicos.

Evolución: la erupción dermatológica evolucionó por brotes y se extendió hasta abarcar el 90% del tegumento. Luego mejoró gradualmente, con disminución del eritema, la sintomatología (prurito y ardor) y aparición de importante descamación al momento del alta.

COMENTARIOS

Los anticonvulsivantes (ACD) son un grupo de medicamentos cuya utilización está ampliamente difundida. Las indicaciones son muy diversas: epilepsia, trastornos bipolares, en neurocirugía, traumatismo cráneo-encefálico, quimioterapia, metástasis cerebrales, neuralgias, etc.

CUADRO I

ALTERACIONES INDUCIDAS POR LA CARBAMAZEPINA

— Piel leve a moderada:	reacciones acneiformes. Eccema. Angioedema. Dermatitis de contacto. Edema. Rash facial. Urticaria. Eritema multiforme. Flushing. Símil lupus eritematoso. Fotosensibilidad. Eritema fijo por drogas. Erupción psoriasisiforme. Púrpura. Eritema nodoso. Erupciones liquenoideas. Símil micosis Fungoide.
— Piel severa:	NET/ Síndrome de Stevens Johnson. Vitiligo. Síndrome de hipersensibilidad (Dress). Anafilaxia. Eritrodermia.
— Pelo:	alopecia.
— Uñas:	no presenta.



Fig 1: Rash morbiliforme generalizado, eritematopapular, con gran tumefacción de manos.



Fig 2: Vista lateral del exantema a nivel del tronco.



Fig 3: Erupción eritematopapulosa a nivel del muslo derecho.

CUADRO II

CLASIFICACIÓN DE LOS ANTICONVULSIVANTES

CLÁSICOS AROMÁTICOS DE 1ª GENERACIÓN	FENOBARBITAL, DFH, PRIMIDONA, ETOSUXIMIDA.
CLÁSICOS AROMÁTICOS DE 2ª GENERACIÓN	CZP, BENZODIAZEPINAS, OXACARBAMAZEPINA.
NUEVOS AROMÁTICOS	LAMOTRIGINA, FELBAMATO, ZONISAMIDA, TIAGABINA, TOPIRAMATO, LEVETIRACETAM.
NUEVOS NO AROMÁTICOS	VIGABATRIN, GABAPETIN.

Los fármacos clásicos de mayor utilización han sido divididos en: aromáticos (difenilhidantoína, fenobarbital y carbamazepina), según posean un núcleo penta o hexamérico nitrogenado y una particular disposición de las cargas eléctricas, y no aromáticos (ácido valproico), por carecer de estas propiedades; esto es debido al diferente perfil de efectos adversos, reactividad cruzada e interacciones con sistemas enzimáticos hepáticos (Ver Cuadro II) ^{6,7}.

El aumento de nuevas drogas ACD eleva la posibilidad de interacciones entre fármacos y de nuevas reacciones adversas.

En la actualidad, existen dos causas fundamentales que pueden condicionar los beneficios terapéuticos de estas drogas: la gravedad de los efectos secundarios y las interacciones que se producen entre distintos ACD.

Todos los ACD provocan reacciones adversas que en piel son muy variadas (Ver Cuadro III) y los mecanismos patogénicos que los provocan, en general, se pueden dividir en dos grupos: los mediados inmunológicamente y los no inmunológicos. Sin embargo, en algunos casos, los mecanismos para desencadenar estas reacciones no son totalmente conocidos. Existen reacciones que pueden depender de uno u otro mecanismo independientemente, como ocurre en la urticaria, angioedema y las vasculitis.

Dentro de las diversas dermatosis que producen estas drogas, los síndromes de hipersensibilidad (DHS), síndrome de Stevens-Johnson (SS) y necrólisis epidérmica tóxica (NET) por ACD, han sido los más estudiados. Se ha podido comprobar que en los mismos no es suficiente la exposición al medicamento únicamente, además debe existir una susceptibilidad individual. Los factores genéticos y metabólicos son necesarios para iniciar el cuadro, pero podrían existir factores coadyuvantes, como las infecciones víricas. Hay que tener en cuenta que la piel, por medio de los queratinocitos, cumple una importante función metabólica al poseer activo el sistema enzimático del citocromo P 450, por el cual se metabolizan la mayoría de los anticonvulsivos, fundamentalmente los aromáticos. Un defecto local en esta cadena enzimática podría generar una respuesta inmunológica, con importante tropismo cutáneo.

La piel es un órgano inmunológico que contiene células de Langerhans y dendríticas, que contribuyen a la patogénesis de las reacciones cutáneas. Esta combinación de actividades metabólicas e inmunológicas explicaría por qué la piel es el órgano principalmente afectado por los efectos adversos a las drogas ^{8,9,10}.

Las reacciones cutáneas a fármacos, en general, aparecen entre los 7 y 14 días. Típicamente las reacciones cutáneas por anticon-



Fig 4: Aclaración casi total del exantema post tratamiento, con descamación post inflamatoria.

vulsivantes, como la carbamacepina, la oxycarbamacepina, la difenilhidantoína, el fenobarbital y el ácido valproico entre otros, se desarrollan entre 3 semanas a 3 meses después de iniciada la terapia.

El síndrome de hipersensibilidad (DHS o DRESS) puede ser causado por diversos fármacos, principalmente sulfamidas y ACD. Las drogas anticonvulsivantes que se hallan

implicadas son: fenitoína, difenilhidantoína, carbamazepina, oxycarbamazepina y fenobarbital.

Clínicamente el síndrome de hipersensibilidad o DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) se reconoce principalmente por la afectación cutánea grave, la fiebre y compromiso de órganos internos, que son los síntomas que afectan al 90-100%

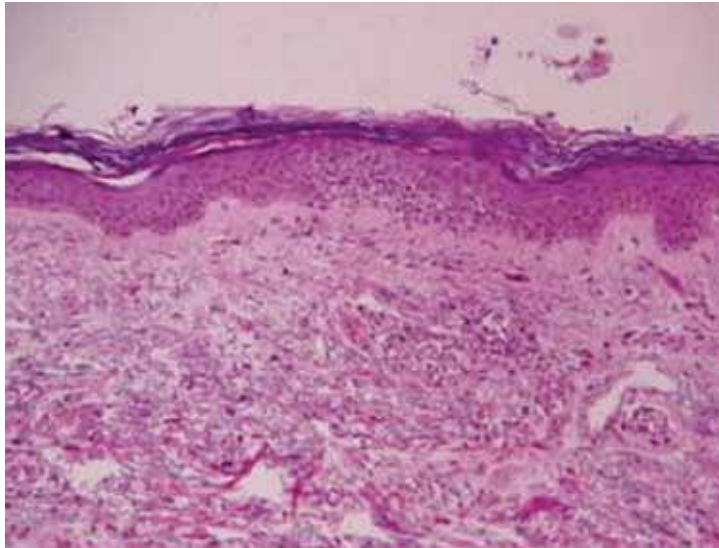


Fig 5: Se observa la presencia de infiltrado inflamatorio linfocitario perivascular superficial, con exocitosis hacia la epidermis.

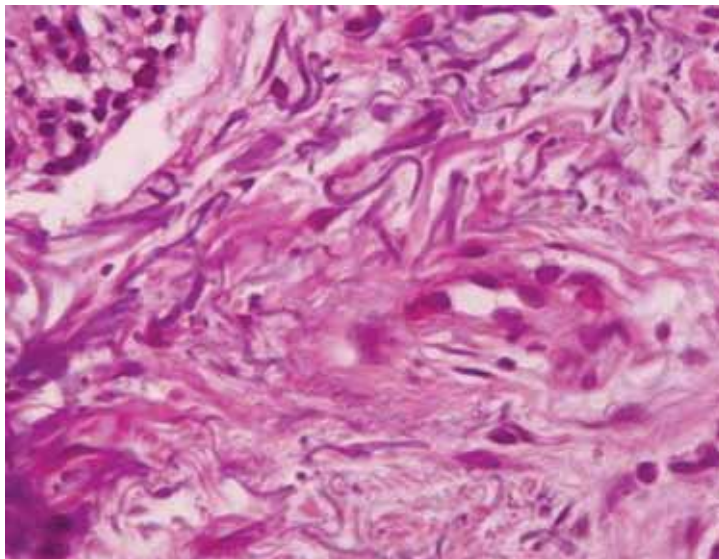


Fig 6: En dermis reticular se observa la presencia de eosinófilos a nivel intersticial.

de los pacientes (Cuadro IV). Puede acompañarse de rash, exantema eritematopapuloso, edema, particularmente facial, ulceraciones en las mucosas, macroglosia, edema de papilas, queilitis, linfadenopatías localizadas o generalizadas, tumefacción articular, conjuntivitis, faringitis, hepatoesplenomegalia, insuficiencia renal, hepatitis citotóxica o colestática, artralgias, mialgias ¹¹.

Clásicamente, se desarrolla entre 1, 2 y 8 semanas después de iniciada la terapia con drogas ACD, pero el lapso puede extenderse hasta 3 meses. La eliminación inmediata de la droga es esencial para el manejo de estos pacientes.

Se presenta entre 1/1000 y 1/10000 pacientes que reciben anticonvulsivantes y la tasa de mortalidad es del 10%. Son factores

CUADRO III

REACCIONES ADVERSAS: MECANISMOS PATOGENICOS

INMUNOLÓGICO	NO INMUNOLÓGICO
— URTICARIA	URTICARIA
— ANGIOEDEMA	ANGIOEDEMA
— VASCULITIS	VASCULITIS
— SME. DE STEVENS-JOHNSON	ALOPECIA
— NET	HIRSUTISMO
— SME. DE HIPERSENSIBILIDAD	ACNÉ
— ERITEMA MULTIFORME	DERMATITIS SEBORREICA SÍMIL
— REACCION SÍMIL LUPUS	FLUSHING
— ERITRODERMIA	LESIONES ORALES
— ERUPCIONES EXANTEMÁTICAS RASH	GINGIVITIS
— ERITEMA FIJO POR DROGAS	HIPERPLASIA GINGIVAL
— ERITEMA NODOSO	ALTERACIONES UNGUEALES
— REACCIONES PURPÚRICAS	AGEUSIA
— FOTOSENSIBILIDAD (FOTOALERGICA)	FOTOSENSIBILIDAD (FOTOTÓXICA)
— SEUDOLINFOMA	

CUADRO IV

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS (propuestos por Bocquet y col)

1. Presencia de erupción cutánea por drogas

2. Anormalidades hematológicas:

- a. Eosinófilos mayor $1.5 \text{ por } 10^9 / \text{L}$
- b. Presencia de linfocitos atípicos

3. Compromiso sistémico:

- a. Adenopatías de más de 2 cm de diámetro o hepatitis (transaminasas mayor a 2 veces el valor normal)
- b. Nefritis intersticial
- c. Neumonitis intersticial
- d. Carditis

de riesgo: antecedentes personales o familiares de haber presentado DRESS y un origen afroamericano.

Los fármacos que con mayor frecuencia pueden dar DRESS son: los anticonvulsivantes aromáticos (fenitoína, carbamazepina, oxcarbamazepina, fenobarbital y difenilhidantoína), las sulfas, retrovirales, el allopurinol y la minociclina. Se deben tener en cuenta las reacciones cruzadas entre los distintos anticonvulsivantes.

En cuanto a la patogenia, se cree que un defecto enzimático de causa genética provocaría la acumulación de metabolitos, que actuarían como haptenos para desencadenar una respuesta inmune específica mediada por linfocitos T contra el medicamento ¹². También se postula que la reactivación del herpes virus 6 podría favorecer la reacción.

La fiebre, a menudo, es el primer síntoma; es elevada 39 a 40° y persistente, dura muchos días, hasta semanas ¹³. Las lesiones cutáneas pueden iniciarse con un exantema morbiliforme y llegar a convertirse en una eritrodermia. Son variables e incluyen eritema, erupción máculopapulosa, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa y eritrodermia. La severidad del rash no refleja el compromiso de órganos internos.

La afectación de los órganos internos se da usualmente entre 1 y 2 semanas después de la aparición de la erupción cutánea; puede ser sintomática o asintomática.

Las manifestaciones clínicas generales son: síntomas gastrointestinales, vértigos, mareos, diplopía, visión borrosa y somnolencia ¹⁴.

En los casos más graves puede existir fallo multiorgánico, con infiltrados pulmonares, miocarditis, pericarditis, alteraciones tiroideas (hipotiroidismo), nefritis intersticial, alteraciones neurológicas y fallo respiratorio.

Pueden hallarse alteraciones de laboratorio como: leucocitosis, eosinofilia en el 70 a 80% de los pacientes, alteraciones en el recuento de plaquetas, neutrofilia, agranulocitosis, anemia hemolítica, hipogammaglobulinemia hasta anemia aplásica y aumento de las transaminasas hepáticas. La elevación de las transaminasas 10 a 20 veces su valor normal y de la gamma GT y fosfatasa alcalina ocurre en el 50-60% de los casos y pueden

ocasionar una hepatitis con fallo hepático.

Histológicamente, las lesiones cutáneas habitualmente presentan un infiltrado con predominio linfocitario superficial de tipo ecematoso o liquenoide, con grado variable de edema y presencia de eosinófilos en dermis.

El diagnóstico se realiza por las manifestaciones clínicas, el antecedente de ingesta de dichas drogas, los exámenes complementarios de laboratorio y el estudio histopatológico.

Como diagnósticos diferenciales, debemos considerar a los linfomas, seudolinfomas por medicamentos, infecciones agudas por el virus de Epstein-Barr, virus de la hepatitis A y B, estreptococo, pustulosis aguda exantemática generalizada, síndrome de Stevens-Johnson y síndrome hipereosinofílico.

En todos los casos de DRESS, el tratamiento comienza con la suspensión del fármaco; obviamente se trabaja conjuntamente con los médicos clínicos y neurólogos.

Una de las características de este síndrome es su prolongada evolución, con persistencia de los síntomas hasta 6 semanas. Se indican cuidados de sostén e intensivos, según requiera la gravedad del cuadro. El uso de corticoides es discutido pero se usa en la mayoría de los casos, especialmente en los pacientes más comprometidos. La dosis oscila entre 0,5-1 mg/kg/día.

CONCLUSIÓN

Ante un paciente que presenta una erupción cutánea y fiebre mientras recibe anticonvulsivantes (especialmente los aromáticos), se debe buscar la presencia de adenopatías y el compromiso de órganos internos, para descartar un síndrome de hipersensibilidad.

No deben olvidarse las reacciones adversas de dichos fármacos y tener presente que la mayoría de los pacientes acuden al dermatólogo por la presencia del rash.

El trabajo en equipo, para su correcto manejo y tratamiento, es muy importante.

Es de vital importancia destacar que el paciente debe ser advertido en forma clara que no puede volver a recibir ninguno de los

medicamentos desencadenantes y que sus familiares de primer grado pertenecen a un grupo de riesgo para desarrollar la enfermedad.

RESUMEN

El síndrome de hipersensibilidad a drogas o síndrome DRESS es una reacción rara y potencialmente fatal; se caracteriza por presentar la tríada de fiebre, rash y compromiso de órganos internos.

Fenitoína, fenobarbital y carbamazepina son los anticonvulsivantes aromáticos que con más frecuencia causan esta reacción. Dicho síndrome ocurre entre la 1era y 8va semanas después de la exposición al fármaco.

La eliminación inmediata de la droga es esencial para el manejo de estos pacientes.

Presentamos una paciente de sexo femenino, de 62 años, medicada con carbamazepina durante un mes, que consulta por fiebre, mal estado general y rash máculopapuloso que se generalizó hasta abarcar el 90% de la superficie cutánea.

PALABRAS CLAVE

Síndrome de hipersensibilidad a anticonvulsivantes (SAH) carbamazepina.

REFERENCIAS

- 1) Blaquer KL, Stern RS y Wintroub BU. Reacciones cutáneas medicamentosas. En: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolf K, Freedberg IM, Austen KF editores. *Dermatología en Medicina General*. Cuarta Edición. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires. Argentina 1997; 1860-1872.
- 2) Sampaio SAP y Rivitti E. *Dermatología*. Primera Edición. Sao Paulo. Brasil. Artes Médicas 1998; 603-609.
- 3) Aldama AB, Gorostiaga G y Rivelli V. Reacciones cutáneas por anticonvulsivantes. Espectro clínico de 39 casos. *Act Terap Dermatol* 2005; 28: 164-168.
- 4) Jiménez Camaraza JM. Nuevos aspectos de las erupciones cutáneas por fármacos. *Arch Dermatol* 1991; 127: 1361-1364.
- 5) Estrella V, Barraza S, Cornejo Pobrete L, Bergero A, Leroux MB y Fernández Bussy R. Drogas anticonvulsivantes: sus manifestaciones cutáneas. *Rev Argent Dermatol* 2001; 82: 150-159.
- 6) Martín A, Allevato M, Dahbar M, Abbruzzese M y Cabrera H. Farmacodermias por anticonvulsivantes. Cómo interpretarlas, cómo resolverlas. *Act Terap Dermatol* 2002; 25: 176-181.
- 7) Redondo Bellón P. Reacciones adversas cutáneas a drogas en neurología. *Rev Neurol* 1997; 25 (suppl): 309-319.
- 8) Shapiro L y Shear N. Mechanisms of drug reactions: The metabolic track. *Seminars in cutaneous medicine and surgery* 1996; 15 (4): 217-227.
- 9) Shear NH y Bhimji S. Pharmacogenetics and cutaneous drug reactions. *Dermatología* 1989; 8 (3): 219-226.
- 10) Wolkenstein P, Charue D y Laurent P. Metabolic predisposition to cutaneous adverse drug reactions. *Arch Dermatol* 1995; 131: 544-551.
- 11) Hermida D, Colasante M, Della Giovanna P, García S y Cabrera NH. Rash morbiliforme y poliadenopatías. *Arch Argent Dermatol* 2005; 55: 75-77.
- 12) Kaminsky A, Moreno M, Díaz M, Charas V, Bravo G y Kien C. Anticonvulsivant hypersensitivity syndrome. *Int J Dermatol* 2005; 44: 594-598.
- 13) Yoo JH. Hypersensitivity syndrome with an epoxide hydrolase defect. *Br J Dermatol* 1999; 140: 181-183.
- 14) Carbona B, Moreno M y Díaz M. Síndrome de hipersensibilidad a drogas. *Dermatología Argentina* 2005; XI (3): 211.