

Síndrome de Hipersensibilidad a Antiepilépticos Aromáticos (SHAA). Un Diagnóstico Subvalorado.

Perla David, Javier Escobari

Unidad de Neurología, Hospital Dr. Exequiel González Cortés, Santiago.

INTRODUCCION

Este síndrome es definido habitualmente por la tríada: fiebre, rash cutáneo y compromiso de los órganos internos sintomático o asintomático.

Hace 65 años es atribuido a reacción alérgica de tipo hipersensibilidad (1) durante la ingestión de Fármacos Anti Epilépticos Aromáticos (FAEA).

En 1930 se relatan los primeros casos con Fenilhidantoína asociando fiebre, rash e hiper-eosinofilia.

La hipersensibilidad por administración de FAEA fue publicada por primera vez por Silver y Epstein en 1934 (1,2). Fue descrito como hipersensibilidad a Fenilhidantoína, con solo fiebre adenopatías y rash cutáneo. El compromiso sistémico lo describió Chaiken et al. en 1950 (1,2,3). Reacción adversa asociada con la ingestión de Fármacos Antiepilépticos Aromáticos (FAEA) como Fenitoína, Fenobar-bital, Carbamazepina y Primidona. Su descripción se efectuó en asociación con una hipersensibilidad sistémica asociada con difenilhidantoína.

La incidencia del síndrome de hipersensibilidad a antiepilépticos aromáticos (SHA) en menores de 10 años es 1 por 1000 expuestos a FAEA.

Las reacciones serias como epidermolisis tóxica con necrosis y síndrome de Stevens Johnson son menores al 1% de los expuestos al FAEA. Pero constituye la mayor causa de morbilidad seria por FAEA en niños (1-3). En 1988 este cuadro clínico se denomina síndrome de hipersensibilidad a anticonvulsivantes.

Sin embargo, hasta la actualidad existe entre los médicos poca familiaridad con este síndrome. La causa es subregistrada o no registrada en muchos países (1-4).

En Chile también ocurre lo mismo y debe ser notificada al instituto de Salud Pública (ISP) y para ello existe un instructivo de registro en cada hospital que debe ser conocido por pediatras, neurólogos y médicos generales para conocer nuestra realidad (1-10).

El síndrome puede ser causado además por una variedad de fármacos tales como las sulfamidas, azathioprine, allopurinol, dapsona, minociclina y trebimafina.

Han pasado 20 años para llegar al consenso en la sintomatología del síndrome de hipersensibilidad que hoy consiste en fiebre, erupción cutánea, linfadenopatía, leucocitosis periférica, y algunas veces falla hepática grave que pone en riesgo de vida del paciente por necrosis hepática, la que más tarde fue vista con relación a ingestión de fenobarbital y carbamazepina.

DIAGNOSTICO

Lo más importante es reconocer este síndrome y suspender precozmente el FAEA (1-5,6,7,8). El riesgo relativo en niños hospitalizados es de 15, 11 y 13 veces para FNB, CBZ, FNT respectivamente. Las reacciones cutáneas pueden llevar a confusión por asociación a medicación antibiótica asociada por inicial eritema faríngeo, linfadenopatías y fiebre.

Su incidencia se estima en 1:1000 a 10.000 casos nuevos al año. Es la primera causa de hospitalización en pacientes que reciben FAEA. Los pacientes inmunodeprimidos tienen susceptibilidad especial, los portadores de HIV+ y los con cáncer (2,3,4,5).

Tenis y Stern hacen una estimación incluyendo el SHA en pacientes con tratamientos nuevos con Carbamazepina (CBZ) y Fenitoína (FNT) 6.2 y 9.0 por 1.000 respectivamente.

Sin embargo la sensibilidad cruzada entre FAEA in vitro es 2.4 y en pacientes que han tenido SHA es de 80% in vitro y en tratados 60%.

Por lo tanto el SHAA no es infrecuente, está asociado con una importante morbilidad y la posibilidad de sensibilidad cruzada complica el tratamiento, con pocas alternativas farmacológicas seguras (5,6,7).

MANIFESTACIONES CLINICAS

Afortunadamente la mayoría de las manifestaciones adversas cutáneas de los FAE no son severas. La sintomatología suele presentarse dentro de las 3 a 12 semanas de iniciarse el tratamiento con FAEA (1-10) y dentro de las primeras horas si existe sensibilización previa. La fiebre habitualmente presente, generalmente es alta se inicia previamente o en forma concomitante con el resto de los síntomas y suele persistir por algunas semanas en los casos más graves (1-9).

El compromiso dermatológico es habitualmente un exantema máculo papular confluyente y pruriginoso que se inicia en la cara extendiéndose luego a extremidades (se presenta en 80 a 90% de los individuos afectados (4,5,7,8,9) y evoluciona a la descamación. La asociación del rash con fiebre compromiso mucoso y linfadenopatía con edema facial, púrpura, urticaria es mandatoria para suspender los FAE, dependiendo de la extensión del compromiso epidérmico se clasifica en Stevens Johnson, menos del 10%, necrólisis tóxica epidérmica más de 30% o síndromes sobrepuestos 10-30%.

En los casos en que no se suspende puede evolucionar a síndrome de Stevens Johnson con lesiones cutáneas con afectación mucosa o hacia la necrólisis epidérmica tóxica (NET) en la que el compromiso cutáneo y mucoso avanza hacia región cefálica desde la caudal pudiendo comprometer la totalidad de la superficie corporal asociándose a disfunción hepática, renal, pulmonar y hematológica con rápida progresión, con una mortalidad de 25 a 30 % de los casos. La clásica lesión comienza como máculas con centro purpúrico que desarrollan zonas coalescentes y llegan a extenderse en la NET.

En el síndrome de Stevens Johnson el compromiso mucocutáneo es más marcado que en el SHA, el cual es una entidad intermedia para muchos autores siendo un eritema morbiliforme que puede llegar a desarrollar una dermatitis exfoliativa. El tiempo de desarrollo es diferente. La mortalidad también en el Síndrome de Stevens Johnson es menos de 5% igual al 10% en el SHA y 30% en NET.

Desgraciadamente no es fácil diferenciarlos siempre.

Las linfadenopatías pueden ser localizadas o generalizadas, acompañadas de hepatomegalia. Se han descrito pseudolinfomas con hiperplasia atípica que se resuelven al suspender el FAE.

El compromiso hepático va desde un leve aumento de enzimas hepáticas hasta una hepatitis franca. Es la causa de muerte habitualmente, presentándose como una hepatitis anictérica con alteración en las funciones de síntesis hepática.

Las alteraciones hematológicas se manifiestan como leucocitosis con linfocitos atípicos e hipereosinofilia de gran magnitud, puede complicarse con trombosis de las arterias coronarias y neumonitis eosinofílica. Se ha descrito con menor frecuencia leucopenia y anemia hemolítica, con prueba de combs (-).

Se describen mialgias con debilidad proximal de extremidades y altos niveles de Creatinkinasa. En la biopsia muscular existen fibras aisladas en variados estados de necrosis y regeneración.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Además el diagnóstico se puede retrasar por tratar de descartar los diagnósticos diferenciales más frecuentes como: mononucleosis infecciosa, sarampión atípico, síndrome de Kawasaki, shock séptico. Síndrome de shock tóxico, lupus eritematoso sistémico y linfoma.

Puede ser difícil su diagnóstico por la variedad de manifestaciones clínicas y de laboratorio y porque el síndrome puede imitar un proceso infeccioso, neoplásico, enfermedad del tejido colágeno o vascular.

En la nomenclatura se le ha dado a través del tiempo diversas denominaciones: reacción a dilantín, síndrome fenitoínico, Kawasaki-like y síndrome de hipersensibilidad a anticonvulsivantes aromáticos.

Se ha subdiagnosticado y resultado en muerte. Por eso es necesario definir y estandarizar la nomenclatura y definición de este síndrome para su diagnóstico correcto.

FISIOPATOLOGIA

La respuesta inmune básica desarrollada por hipersensibilidad parece ser altamente probable como etiología, pero faltan muchas respuestas como el rol de la bioactivación, detoxicación y las proteínas transportadoras están incompletamente comprendidas. No se conoce el mecanismo intracelular implicado. Se desconoce si los metabolitos intermedios son responsables o sirven como cofactores. El foco está puesto en el citocromo p450 quien puede proveer de importante información bioquímica. Los laboratorios básicos se dedican a dilucidar el mecanismo básico del fenómeno de hipersensibilidad, para llegar también al manejo farmacológico básico de acuerdo a los mecanismos moleculares subyacentes.

La patogénesis completa es desconocida. Existen evidencias de inducción por exceso de metabolitos reactivos de FAEA.

Lo que puede ocurrir como consecuencia de un metabolismo oxidativo de compuestos con componentes comunes por el citocromo p450 y otros sistemas enzimáticos (como mieloperoxidasas, peroxidasas tiroideas). Estos metabolitos tóxicos son usualmente biotransformados y detoxicados por la epoxihidroxilasa.

Una hipótesis es que la enzima puede estar mutada en la persona que lo desarrolla.

Gaedigk et al exponen que un defecto genético que altere la función y estructura de la epoxihidroxilasa es incapaz de predisponer al paciente a esta reacción.

Defectos en detoxicación pueden llevar a la célula a la muerte o contribuir a la formación de un antígeno que gatille una reacción inmune.

En relación a los padres y los mellizos de los pacientes que han sido expuestos a FAEA, la toxicidad ha sido intermedia en relación a sus controles lo que sugiere un defecto heredado. Sin embargo otra teoría es que la reacción es mediada en parte por anticuerpos circulantes.

In vivo e in vitro en test con ensayo de toxicidad de linfocitos muestran reacción cruzada con FNT, CBZ, FNB, en 70 a 80 % de los casos.

La Sorbinil una aldosa reductosa inhibidora con similitud estructural con FNT demuestra reacción de hipersensibilidad severa. In vitro demuestran que ambos metabolitos FNT y Sorbinil desarrollan aumento de toxicidad en los pacientes que han experimentado respuestas adversas con ellos. La patogénesis aún permanece por esto incierta, pero parece ser multifactorial envolviendo varios importantes factores como reacciones de enzimas responsables de detoxicación, bioactivación para FNT, CBZ, del p450, variaciones individuales en las respuestas inmunes, que se asocian con genotipos que podrían dar riesgo individual para efectos adversos a priori. El paradigma de FNT y CBZ puede ser útil en reacciones idiosincrásicas las cuales es necesario detectar tempranamente y apreciar los múltiples factores que pueden estar subyacentes para llegar a tratamientos más seguros.

HIPERSENSIBILIDAD ALERGICA

Se basa en la necesidad de un período de inducción para que el cuadro se manifieste, pero se presenta inmediatamente en la exposición reciente.

No existe relación entre la dosis y utilizada y las ocurrencias del cuadro, caracterizado por fiebre, adenopatías, alteraciones dermatológicas, trastornos hematológicos y hepáticos, los cuales pueden estar presentes en distinta proporción en un paciente que está recibiendo antiepilépticos aromáticos.

Se supone que el FAEA de alguna manera alteraría a los linfocitos con mal reconocimiento de los mismos antígenos.

Se sabe que las FAE son metabolizados por el citocromo P450 convirtiéndolos en metabolitos tóxicos los que son detoxicados por la hidrolasa epóxido específica.

TRATAMIENTO DEL PACIENTE E INFORMACION A SU FAMILIA.

Es muy importante suspender el FAEA inmediatamente hecho el diagnóstico y comenzar con las medidas de soporte en unidad de cuidado intensivo (UCI), hidratación, balance electrolítico función hepática y hematológica. La utilización de corticoides sistémicos ha sido controvertido.

Nuevas líneas de tratamiento de encuentran el estudio n-acetilcisteína en altas dosis por 4 a 6 días con el fin de reponer la capacidad antioxidante e inhibir las reacciones inmunes mediadas por citoquinas.

También se ha utilizado la Pentoxifilina en el período inicial la que actuaría bloqueando el factor de necrosis tumoral alfa, lo que se supone disminuye el riesgo de que el síndrome evolucione a epidermolisis necrótica o síndrome de Stevens Johnson con dosis de 400 y 800 mgrs. c/8 horas por 7 a 14 días aunque aún faltan estudios rigurosos para su valuación.

Debe suspenderse de inmediato el FAE Aromático, hospitalizar al paciente ya que no puede volver a utilizarse FAE aromáticos, sin embargo debe hacerse control de crisis en período inicial con benzodiazepinas para manejo precoz de crisis, toma de exámenes de función hepática, hematológica, renal, cultivos y manejo de enfermería, Rx de cráneo, vigilancia y manejo de balance hidroelectrolítico de acuerdo al área de compromiso cutáneo, nutrición enteral de ser posible, si no existe sangramiento intestinal, transfusión de ser necesario por HGB baja y evitar el riesgo de infecciones, la sonda foley sólo si existe uretritis y ayuda al balance hídrico inicial. No se describe status epiléptico en pacientes tratados con BDZ intermitente, se debe efectuar aislamiento, prevención de infecciones, de piel, manejo ocular y luego el FAE indicado es el Acido Valproico (AV), la Lamotrigina (LTG) es incierta ya que también puede producir el EHA. Sin embargo se han publicado casos probables de SHA con AV.

EVOLUCION

De acuerdo a Barone et al la reepitelización de la piel se completa a lo 15 días, las lesiones orofaríngeas a las 6 semanas y completar orofarinx 8 a 10 semanas.

La completa restitución de la piel hiperpigmentada ocurre de 12 semanas a 1 año.

La función pulmonar puede presentar poco compromiso bien manejada pero pueden llegar a requerir Ventilación Mecánica y presentar bronquiolitis obliterante. Las secuelas son comunes, ocurren en 35% de los casos se debe prevenir úlceras corneales, secuelas de lesiones palpebrales y superficie bulbar de los párpados con lubricación y lágrimas artificiales, sin antibióticos, en medio aséptico.

La Modulación inmune se ha propuesto pero existe controversia. Los corticoides han sido utilizados, sin embargo no existen trabajos que muestren su efecto. Patterson et al los han tratado con esteroides sin mortalidad ni secuelas, pero ellos atribuyen su éxito a diagnóstico precoz y tratamiento inmediato con altas dosis de esteroides, pero ninguno de sus pacientes requirió ingreso a UCI, la dosis media de metilprednisolona fue 0.25g por día, comenzando con 60 mgrs iv cada 6 horas los primeros 3 días, el resto fue tratado con 4 mgrs/kg/día y redujo el período de fiebre de 9.5 a 4 días con relación a los no tratados con metilprednisolona.

Roujeau and Stern recomiendan el uso de esteroides y relatan dramática reducción de síntomas y exámenes de laboratorio con ellos.

En relación a la modulación inmune existe además de anécdotas de tratamiento con esteroides, tratamientos con efectos positivos con plasmaféresis, ciclofosfamida, inmunoglobulina iv, vitamina A con la cual describen recuperación ocular importante.

PRONOSTICO

Un factor pronóstico importante en la disminución de la mortalidad es la suspensión precoz del FAEA.

No está claro cuando introducir un nuevo antiepiléptico, como reconocer posible inmunidad cruzada, exceptuando la conocida, como determinar los riesgos familiares de SHA. El AV se propone por poca posibilidad de inmunidad cruzada, pero su hepatotoxicidad hace dudar, también se plantea el uso de Topiramato, aún no disponible en nuestro mercado como una buena alternativa por tener menor frecuencia de efectos cutáneos, al igual Tiagabina, no disponible en Chile.

Es necesario explicar claramente la gama de sintomatología a la familia y sus potenciales reacciones.



Exantema maculopapular confluyente.

Por existir componente hereditario en el SHA, los familiares de primer grado deben ser informados por su asociación también a Epilepsia. Se usa el test de toxicidad linfocitaria para el manejo como ayuda. Un test positivo ayuda en el esclarecimiento de la situación clínica, el test in vitro ayuda en el uso de FAE futuros. Si el caso del paciente tiene test de linfocitos positivo también puede efectuarse in vitro el test a familiares, pero si el test no está disponible o su resultado es incierto no se debiera indicar FAEA a parientes de primer grado.

La mayoría se recupera sin secuelas, la mortalidad es por falla hepática, la coagulación y sepsis hasta 10% y 30% en el caso de necrólisis epidérmica tóxica.

FUTURO

Es probable que el entendimiento de este fenómeno de hipersensibilidad alérgica en el SHAA quede bien definido y pueda ser bloqueado por fármacos a futuro que permitan evitar su gatillo o agentes específicos determinados que impidan o acomoden la variación del genoma eliminando el problema clínico. Es importante que este síndrome sea incluido en la clasificación internacional de enfermedades CIE 10 para que podamos conocer su amplio espectro y magnitud (1-10).

RESUMEN

Se efectúa revisión de literatura sobre SHAA, se revisa su incidencia estimada de 1 por 1000 menores de 10 años que ingiere FAEA, la importancia de ser la primera causa de hospitalización en estos pacientes, su subdiagnóstico, la necesidad de efectuar el diagnóstico y tratamiento precoz, para mejorar el pronóstico, los diagnósticos diferenciales más frecuentes, las hipótesis etiopatogénicas, su evolución y

pronóstico con secuelas de 30% con mortalidad de 10 a 30% de los pacientes. La importancia de la denuncia al Instituto de Salud Pública para conocer la dimensión real del problema.

Palabras claves: Manifestaciones clínicas, Subdiag-nóstico, Pronóstico, Denuncia.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Gilman JT and Duchowny M. Allergic hypersensitivity to antiepileptic drugs: past, present, and future. *Epilepsia*, 1998; 39 (Suppl 7) S1-S2.
2. Raymond G. Sclenger and Neil Shear. Antiepileptic Drug hypersensitivity syndrome *Epilepsia*, 1998; 39 (suppl 7) S3-S7.
3. Chatergoon DS, McGuigan MA, Koren G, Hwang P, Ito S. Multiorgan dysfunction and disseminated intravascular coagulopathy in children receiving Lamotrigine and Valproic acid. *Neurology*, 1997; 49:1442-4.
4. Tenna P, Stern RS. Risk of serious cutaneous disorders after initiation of use of phenytoin, carbamazepine, or sodium valproate: A record linkage study. *Neurology*, 1997; 49:542-6.
5. Leeder Steven J. Mechanism of idiosyncratic hypersensitivity reaction to antiepileptic drugs. *Epilepsia*, 1998; 39 (suppl 7): S8-16.
6. Griebel May L. Acute management of hypersensitivity reactions and seizures. *Epilepsia*, 1998; 39 (Suppl 7): S17-21.
7. Schlienger RG, Shapiro LE, Shear NH. Lamotrigine-induced severe cutaneous adverse reactions. *Epilepsia*, 1998; 39 (Suppl 7) S22-26.
8. David P. Acido Valproico. *Revista de Neuro-psiquiatría*, 1999.
9. David P. Farmacoterapéutica Antiepiléptica. *Revista Chilena de Epilepsia*, 2000;1:36-42.
10. International Classification of Diseases. 10th rev. CIE-10. Síndrome de Hipersensibilidad a Anticonvulsivantes.
11. David P. Síndrome de Hipersensibilidad a Anti-convulsivantes. *Pediatría al Día* (En prensa).
12. David P. Síndrome de Hipersensibilidad a Anticonvulsivantes. Presentación de 10 pacientes. *Revista Sociedad Iberoamericana de Información Científica*, 2000 (2), pág. 1-8.
13. David P. Motivos de consulta a Servicios de Urgencia. *Rev. Pediatría al Día* (En prensa).