

Síndrome de Hipersensibilidad a la Difenilhidantoína

*Síndrome de Hipersensibilidad a la Difenilhidantoína**

*Verónica Molina Vélez
Clara Jaramillo Delgado
Rodrigo Núñez Rinta
Rodrigo Restrepo Molina*



Figura 1. Descamación en piel, incluyendo palmas.

RESUMEN

Se presenta el caso de un niño de 9 años de edad, con las características clínicas del síndrome de hipersensibilidad a la difenilhidantoína incluyendo fiebre, adenopatías, eritrodermia, hepatoesplenomegalia,

Verónica Molina Vélez, R II Dermatología, Universidad Pontificia Bolivariana, Clínica Universitaria Bolivariana, Medellín.

Clara Jaramillo Delgado, Docente Dermatología Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín.

Rodrigo Núñez Rinta, Docente Dermatología, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín.

Rodrigo Restrepo Molina, Docente Dermatopatología, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín.

* Presentado en la "Reunión de los Jueves" de la Sociedad Antioqueña de Dermatología (SADE).

Correspondencia: Verónica Molina Vélez; teléfono: 3112227. Medellín, Colombia.

E-mail: veroandy@egresados.upb.edu.co

Síndrome de Hipersensibilidad Difenilhidantoína

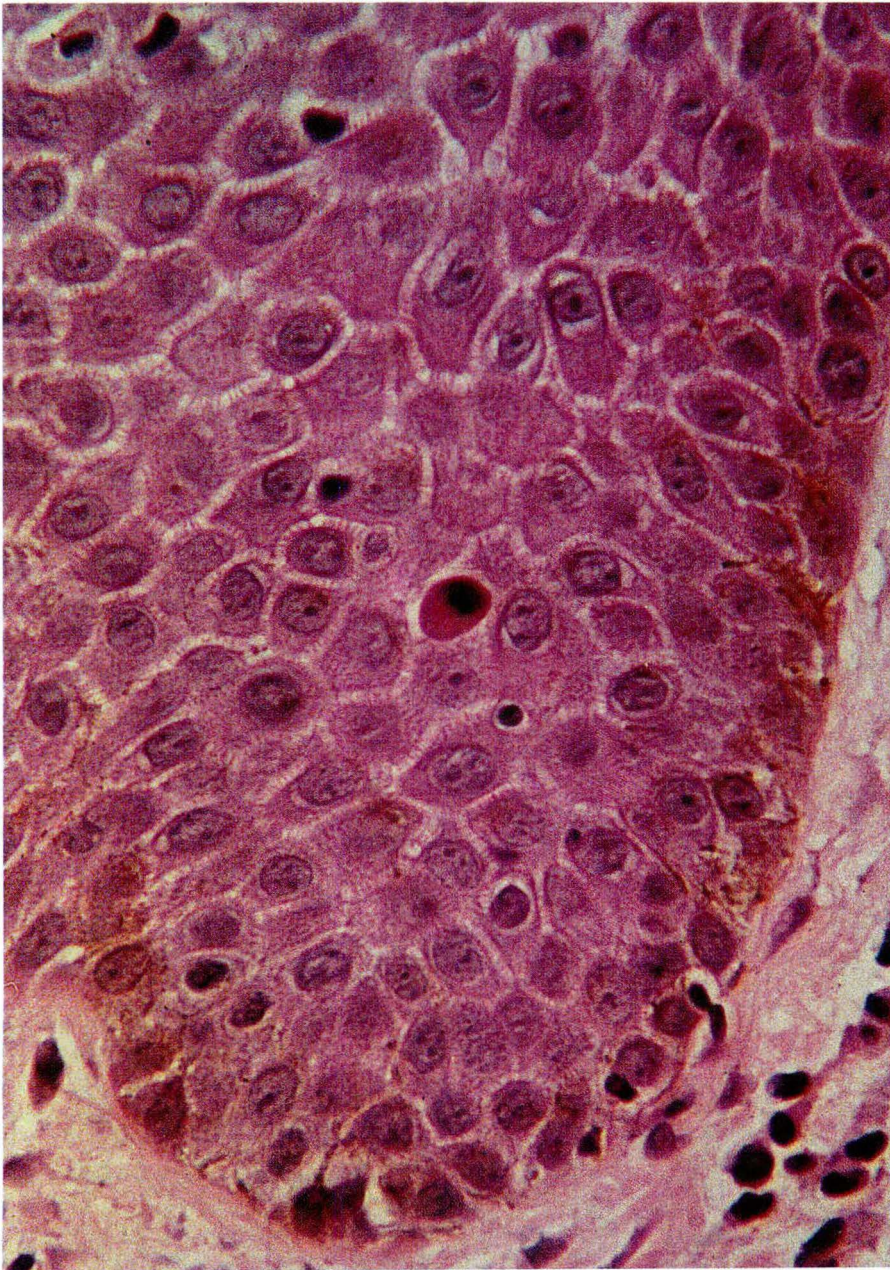


Figura 2. Biopsia de piel: acantosis y presencia de queratinocito necrótico (apoptótico) en epidermis.

Se destacan en este caso la baja incidencia de esta reacción, y la disponibilidad de un medicamento alternativo para pacientes que requieran de este tratamiento.

Palabras clave: síndrome de hipersensibilidad a la difenilhidantoína, reacción cruzada.

HISTORIA CLINICA

Paciente de 9 años de edad, sexo masculino, quien consulta por presentar erupción exantemática, acompañada de fiebre de un mes de evolución.

– A.P: síndrome convulsivo en tratamiento con difenilhidantoína hace 2 meses.

– A.F: negativos.

– Examen físico: febril, consciente, orientado, adenopatías no dolorosas en región cervical e inguinal bilateral, edema de párpados y extremidades inferiores; además hepatoesplenomegalia.

edema facial y de extremidades inferiores después de recibir tratamiento para un episodio convulsivo por un mes con dicha droga. La biopsia de piel es compatible con toxicodermia medicamentosa.

Síndrome de Hipersensibilidad Difenilhidantoína

Piel: descamación que compromete más del 90% de la superficie corporal, incluyendo palmas y plantas (Figura 1).

El paciente se hospitaliza con diagnóstico de síndrome de hipersensibilidad a la difenilhidantoína, y se le ordenan los siguientes exámenes:

Hb: 13.4 mg/dl, Hto: 41%, leucocitos: 16.600/cc, neutrófilos: 22%, linfocitos: 34%, eosinófilos: 44%, plaquetas: 318.000/cc.

Citoquímico de orina: proteínas: +++

Creatinina: 0.7 mg/dl, urea: 18 mg/dl, proteínas totales: 5.2 g/dl, albúmina: 3.2 g/dl, IgM para Epstein Barr: negativa.

Transaminasas hepáticas elevadas, Ag s HB: negativo.

Biopsia de piel: hiperqueratosis con paraqueratosis, acantosis y presencia de queratinocitos necróticos en epidermis (Figura 2). En dermis se observan eosinófilos en cantidad moderada, consistente con toxicodermia medicamentosa.

Al paciente se le cambia la droga por fenobarbital, sin mejoría de su cuadro clínico. Finalmente, se da ácido valproico que no tiene reacción cruzada con la difenilhidantoína y prednisona 20 mg al día, resolviéndose el cuadro a los 20 días.

COMENTARIO

El efecto anticonvulsivante de la fenitoína fue descrito inicialmente por Merritt y Putnam en 1938. En su descripción de las reacciones cutáneas mencionaron dos principalmente: la primera consistía en una erupción morbiliforme leve, que desaparecía al suspender la droga; la segunda, más severa, correspondía a una eritrodermia asociada con fiebre y eosinofilia, presentándose en menos del 1% de los pacientes.

El síndrome de hipersensibilidad a la difenilhidantoína se presenta en 1 de 10.000 personas expuestas, generalmente al mes de iniciar la medicación. No tiene predilección por sexo o edad. La baja incidencia sugiere el desarrollo de una toxicidad idiosincrática que puede ser secundaria a un defecto genético del metabolismo de la droga.

Los anticonvulsivantes aromáticos (fenitoína, carbamazepina y fenobarbital) son metabolizados por el citocromo P450 a arilaminas, éstas son detoxificadas por la enzima epóxido hidrolasa. Los pacientes con el síndrome de hipersensibilidad a la difenilhidantoína tienen un defecto genético de dicha enzima. Los órganos comprometidos (piel, hígado, riñón, pulmón) poseen citocromo P450 y las epóxido-hidrolasas.^{1,2}

Clínicamente presentan diferentes manifestaciones en piel, como: erupción máculopapular eritematosa generalizada, eritrodermia, necrólisis epidérmica tóxica, pústulas generalizadas, erupción fija por drogas y diferentes formas de vasculitis. El síndrome del pseudolinfoma, que es otra manifestación clínica de toxicodermia por difenilhidantoína, se caracteriza también por fiebre, linfadenopatía, hepatoesplenomegalia, artralgias y eosinofilia, pero a la histopatología se ven cambios similares a los de linfoma cutáneo de linfocitos T.³

Cuando la droga es suspendida, después de 2 semanas de su administración, la concentración sérica disminuye un 10% las primeras 12 horas y luego disminuye 35-55% cada 24 horas, pero al mes de suspensión se pueden encontrar concentraciones séricas de 2 g/ml, demostrando una alteración en la excreción de la droga en los pacientes.

No existe hasta la fecha tratamiento específico para el síndrome, salvo la suspensión de la medicación y el reemplazo por ácido valproico sin reacción cruzada alguna. Los esteroides sistémicos han demostrado algún beneficio.^{4,5}

Síndrome de Hipersensibilidad Difenilhidantoína

SUMMARY

We present the case of a 9-year-old boy, with the characteristic features of diphenilhydantoin hypersensitivity syndrome, including fever, lymphadenopathy, erythro-

derma, hepatosplenomegaly, tibial, and facial edema after treatment with diphenilhydantoin for seizures one month ago. The histopathology shows toxicoderma.

Key words: diphenilhydantoin hypersensitivity syndrome, cross-reactivity.

BIBLIOGRAFIA

1. Shear NH, Spielberg SP. Anticonvulsant Hypersensitivity Syndrome. *J Clin Invest* 1988; 82:1826-1832.
2. Tomsick RS. The phenytoin Syndrome. *Cutis* 1983; 32: 535-541.
3. Breathnach SM. Drug Reactions. En: Rook, Wilkinson, Ebling. *Textbook of Dermatology*. 6th ed. Blackwell Science. Oxford 1999; 3349-3434.
4. Chopra S, Levell NJ. Systemic corticosteroids in the phenytoin hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol* 1996; 134:1109-1112.
5. Sanders DY, Thompson JR. Phenytoin hypersensitivity syndrome. *J Miss State Med Assoc* 1996; 37:471-475.