

SÍNDROME DE HIPERSENSIBILIDAD *

HYPERSENSITIVITY SYNDROME

Martín Moreno**, Mariana Díaz**, Elina Dancziger*** y Ana Kaminsky****

RESUMEN

El síndrome de hipersensibilidad es una severa reacción por drogas caracterizada por presentar una erupción eritematosa de tipo morbiliforme, con acentuación folicular, edema, poliadenopatías, compromiso de órganos internos y de posible evolución fatal. Las drogas más frecuentemente involucradas son los anticonvulsivantes y las sulfonamidas. Otros fármacos capaces de desencadenar este proceso son los antirretrovirales y la minociclina, terfenadina, allopurinol, etc. Se describe su posible patogenia, las características clínicas y la terapéutica.

Palabras clave: Hipersensibilidad a medicamentos, anticonvulsivantes, sulfonamidas

Dermatol peru 2004;14:44-51

SUMMARY

The hypersensitivity syndrome is a severe drug reaction which presents a characteristic cutaneous involvement, which usually begins as a morbilliform eruption, which later becomes edematous, often with follicular accentuation, polyadenopathies, visceral involvement and possible fatal evolution. The drugs most frequently involved are anticonvulsants and sulfonamides. Other drugs that may induce this syndrome are, among others, antiretrovirals, minocycline, terfenadine and allupurinol. Its possible pathogenesis and its clinical aspects and treatment, are described.

Key words: Drug hypersensitivity, anticonvulsants, sulfonamides

INTRODUCCIÓN

El síndrome de hipersensibilidad (SH) es un tipo de farmacodermia idiosincrática de presentación rara y potencialmente fatal, que se produce entre una y ocho semanas después de la exposición al fármaco⁽¹⁾. Se caracteriza por presentar la tríada de fiebre, erupción cutánea y compromiso de órganos internos. Las drogas más frecuentemente involucradas son los anticonvulsivantes y las sulfonamidas, si bien se describen otras drogas capaces de desencadenarlo, como minociclina, allopurinol, terfenadina, antirretrovirales, etc.. La suspensión del medicamento es esencial para el

manejo de este síndrome. Los glucocorticoides pueden ser de utilidad en los casos severos.

Dado el carácter potencialmente mortal de esta entidad, se describirán sus características con el propósito de facilitar el diagnóstico precoz.

HISTORIA

Las primeras descripciones de reacciones sistémicas a las sulfonamidas y a los anticonvulsivantes (fenitoína) fueron efectuadas a partir de 1930 luego de su introducción al mercado y fueron publicadas como "fiebre medicamentosa". Nuevos casos siguieron describiéndose como "síndrome de hipersensibilidad a las sulfas/fenitoína" o "síndrome mononucleosiforme", sin ningún consenso.

En 1959 Salzstein propuso el nombre de "pseudo linfoma inducido por drogas", a un cuadro que mostraba una histología semejante a un linfoma maligno⁽²⁾. En 1988 Shear y col. definieron el "síndrome de hipersensibilidad a los anticonvulsivantes" estableciendo sus características principales⁽³⁾.

En 1996 Boquet y col. propusieron el acrónimo "DRESS" (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) basándose en la presentación clínica e intentando unificar la nomenclatura⁽⁴⁾. Dado que todavía no hay un criterio unificador, se mantiene su denominación inicial.

* Unidad de Dermatología, Hospital Carlos Durand, Buenos Aires, Argentina

** Médicos del Servicio

*** Jefe de Servicio

**** Profesor Titular de Dermatología Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires



INCIDENCIA

La verdadera incidencia del DRESS es desconocida, ya que las diversas manifestaciones clínicas y anormalidades de laboratorio han producido informes incompletos acerca de su presentación. Se estima entre 1 en 1.000 y 1 en 10.000 exposiciones para la mayoría de las drogas que causan este síndrome⁽⁵⁾. Las formas severas son más frecuentes en mujeres y en la raza negra⁽⁶⁾. Las erupciones cutáneas y las reacciones por drogas son cien veces más frecuentes en los enfermos HIV + debido a que constituyen un grupo especial de riesgo, mayor a la población general. En pacientes en tratamiento con anticonvulsivantes, representa la primera causa de hospitalización por complicaciones dermatológicas⁽⁷⁾.

ETIOPATOGENIA

Los anticonvulsivantes aromáticos fenitoína, fenobarbital y carbamazepina, son los agentes más comúnmente involucrados, seguidos por las sulfas, especialmente dapsona y sulfasalazina. Los antirretrovirales (nevirapina y abacavir) se han convertido en una causa frecuente de SH, que se explica, en cierta forma, por la gran expansión de la pandemia del SIDA y la prolongación de la sobrevida de los enfermos, debido a los adelantos en la terapéutica contra el VIH. Otras drogas menos comunes que pueden ocasionar este síndrome son: minociclina, metronidazol, azatioprina, bloqueantes de los canales de calcio, allopurinol, ranitidina, terfenadina, talidomida y lamotrigina^(4,8-10).

Distintas teorías intentan explicar la patogenia de este síndrome, pero ninguna de ellas logra demostrarla claramente. Se postulan mecanismos tóxicos de hipersensibilidad alérgica e inmunológicos (del tipo de enfermedad injerto versus huésped)⁽¹¹⁾.

La exposición a la droga es necesaria para que ocurra el SH, sin embargo no es suficiente en si misma, hace falta además que ocurra en un individuo predispuesto. Los pacientes muestran una susceptibilidad incrementada, en parte hereditaria con posible patrón autosómico, a los efectos tóxicos de los metabolitos oxidativos de las drogas implicadas (Cuadro I).

Cuadro I. Síndrome de hipersensibilidad. Drogas asociadas. (Sullivan y col.⁽¹¹⁾)

Droga	Metabolito reactivo	Reactividad cruzada
<i>Abacavir</i>	Ciclopropil amina	Desconocida
<i>Azatioprina</i>	Desconocido	6-mercaptopurina
<i>Carbamazepina</i>	Arena-óxido	Fenitoína, fenobarbital
<i>Lamotrigina</i>	Nitrosamina o arena óxido	Desconocida
<i>Minociclina</i>	Iminoquinona	Tetraciclina
<i>Fenobarbital</i>	Arena-óxido	Carbamazepina, fenitoína
<i>Fenitoína</i>	Arena-óxido	Carbamazepina, fenobarbital
<i>Sulfametoxazol</i>	Hidroxilamina y/o nitrosamina	Sulfonamidas (dapsona, etc.)

Existen factores predisponentes que reducen la capacidad de detoxificación del individuo o lo hacen más susceptible a la toxicidad de los metabolitos reactivos. Estos pueden ser farmacogenéticos, deficiencias o alteraciones enzimáticas, y/o adquiridas como una infección viral activa, la administración concomitante de otra droga, deficiencias nutricionales o depleción de las defensas antioxidativas por otros procesos⁽¹¹⁾. La interacción de los diversos factores determina que un individuo tolere la droga o desarrolle SH.

Los anticonvulsivantes aromáticos siguen una vía metabólica común a compuestos aromáticos hidroxilados. Los productos intermedios de esta reacción, denominados metabolitos arena-óxidos, son tóxicos y se producen por la acción del citocromo P450 y son capaces de unirse a macromoléculas celulares y producir daño celular o iniciar una respuesta inmunológica secundaria⁽¹²⁾. La epóxido-hidrolasa es una enzima celular que es crítica para la detoxificación de los metabolitos arena-óxidos, a través de su participación en la fase de conjugación de estas drogas. Se postula que la deficiencia hereditaria de esta enzima permite la acumulación de metabolitos tóxicos (arena-óxidos) y predispone a ciertos individuos al SH⁽¹³⁾.

Algo similar ocurre con las sulfonamidas. Se metabolizan por acción del citocromo P450 a metabolitos oxidativos reactivos (hidroxilamina y nitrosamina), éstos son tóxicos y son capaces de alterar la función celular e iniciar una respuesta inmunológica secundaria en individuos genéticamente predispuestos (fenotipo enzimático acetilador lento)⁽³⁾.

La piel es un órgano con actividad metabólica (contiene enzimas de fase I y II como por ej. isotipos del citocromo P450) e inmunológica (células de Langerhans y células dendríticas). Este doble rol ayuda a explicar, en parte, la razón de ser el órgano más frecuentemente afectado por reacciones adversas a drogas⁽⁵⁾.



También han sido implicados mecanismos inmunes, por ejemplo, la interleuquina-5 liberada por linfocitos T activados, los que contribuyen a generar la eosinofilia, hecho fundamental de este síndrome⁽¹⁴⁾. Ha sido propuesto que este síndrome se asocia a la reactivación del Citomegalovirus⁽¹⁵⁾.

Recientemente se ha propuesto el posible rol de los herpes virus tipo HHV-6 y HHV-7 en la patogénesis del DRESS⁽¹⁶⁻¹⁸⁾.

CLÍNICA

El SH se desarrolla entre la primera semana y los tres meses de iniciada la terapéutica, dependiendo de la droga utilizada. El intervalo promedio para los anticonvulsivantes es de 17 días para la fenitoína y 28 días para la carbamazepina y de 14 días para las sulfonamidas⁽¹⁹⁻²¹⁾. Si bien existen muchas similitudes de las reacciones que producen estos fármacos, preferimos describir por separado el SH a los anticonvulsivantes y el SH a la dapsona.

Síndrome de hipersensibilidad a los anticonvulsivantes

El primer signo clínico es la fiebre, a veces acompañada con linfadenopatías y faringitis⁽²²⁾ (Cuadro II). Generalmente es de baja intensidad, pudiendo llegar a los 40 grados en algunos casos. Las linfadenopatías son generalizadas, dolorosas y se caracterizan por resolverse lentamente luego de la interrupción de la droga. A veces solo tienen localización cervical.

La segunda fase se inicia con el compromiso cutáneo, que se presenta en el 85% de los casos^(19,23). Puede tener distintos grados de severidad (Cuadro III). Comienza como una erupción macular eritematosa de tipo morbiliforme que aparece primero en la cara (Fig 1) y el tronco para luego extenderse a las extremidades. Luego evoluciona a una erupción eritemato papulosa, confluyente, simétrica y pruriginosa, con infiltración edematosa y especialmente perifolicular. Se destaca el edema facial, principalmente en la frente y región periorbitaria y en manos y pies; como así también la presencia de conjuntivitis (Figs. 1, 2, 3 y 4). Estas manifestaciones pueden ser muy severas y conducen al diagnóstico. Otras formas de presentación de mayor intensidad y menor frecuencia son eritrodermia, eritema multiforme ampollar, síndrome de Stevens-Johnson y necrolisis epidérmica tóxica (NET)^(3,24). La erupción cutánea puede asociarse con vesículas, ampollas, pústulas, lesiones en blanco de tiro atípicas, púrpura y

descamación. Otra forma de presentación es la dermatitis exfoliativa, con queilitis y erosiones. El polimorfismo lesional puede hacer confundir este cuadro con otras dermatosis.

Cuadro II. Síndrome de hipersensibilidad. Incidencia de síntomas. (Vittorio y col. ⁽⁷⁾)

Síntoma	Incidencia
Fiebre	90-100%
Erupción cutánea	90%
Linfadenopatías	70%
Edema facial o periorbitario	25%
Hepatitis	50-60%
Alteraciones hematológicas	50%
Mialgias-artralgias	21%
Faringitis-conjuntivitis	10%

Cuadro III. Síndrome de hipersensibilidad. Características clínicas. (Knowels y col. ⁽¹⁴⁾)

Órgano Inv.	Leve	Moderada	Severa
Piel	Exantema	Urticaria	SS-J, NET
Medula ósea	Leucopenia	Agranulocitosis	Anemia aplásica
Hígado	Transaminasas (leve aumento)	Hepatitis	Necrosis hepática fulminante
Músculo	CPK (leve aumento)	Miositis	Rabdomiolisis
Riñón	Hematuria	Nefritis	IRA
Corazón	Pericarditis	Carditis	ICC
Pulmón	Tos	Neumonitis	SDRA

SS-J (síndrome de Stevens-Johnson); NET (necrolisis epidérmica tóxica); CPK (creatinfosfoquinasa); IRA (insuficiencia renal aguda); ICC (insuficiencia cardíaca congestiva); SDRA (síndrome de distress respiratorio del adulto)

La tercera fase compromete los órganos internos. Aparece entre una y dos semanas después de la reacción cutánea, pudiendo o no dar sintomatología^(3,19,25). El hígado es el órgano más afectado; las manifestaciones van desde hepatomegalia asintomática y hepatitis con ligero aumento de las transaminasas hasta hepatitis fulminante, hecho poco frecuente. También se ha mencionado hepatitis granulomatosa⁽³⁾. En segundo lugar se compromete el riñón con nefritis intersticial. Otros órganos involucrados son corazón (miocarditis), pulmón (neumonitis intersticial, síndrome de distress respiratorio del adulto), músculos (miositis, rabdomiolisis que puede inducir fallo renal agudo), páncreas (pancreatitis), epidídimo (epididimitis), conjuntiva (conjuntivitis), tiroides (tiroiditis) y aún puede observarse infiltración del cerebro por eosinófilos. Virtualmente cualquier órgano puede estar involucrado.



Las alteraciones de laboratorio más frecuentes son leucocitosis con eosinofilia y linfocitosis atípica. Las enzimas hepáticas pueden estar aumentadas. Otras alteraciones más graves y raras son: agranulocitosis, anemia aplásica, anemia hemolítica Coombs negativa, trombocitopenia e hipogamaglobulinemia^(3,19).



Fig. 1 SH. Erupción morbiliforme que comenzó por la cara en paciente tratada con fenitoína.



Fig. 2 SH. Paciente con cáncer de pulmón y metástasis cerebrales, en tratamiento con quimioterapia, radiaciones y fenitoína. Eritema y edema en cuero cabelludo, frente, región periorbitaria y pabellones auriculares. Erupción máculo papulosa en cara y cuello.



Fig. 3 SH. Paciente de la figura 2, erupción en tronco y brazos.



Fig. 4. SH. Erupción máculo papulosa, en paciente en tratamiento con carbamazepina por neuralgia post zosteriana.

Síndrome de hipersensibilidad a la dapsona

Las sulfonas forman parte del esquema terapéutico más utilizado para la enfermedad de Hansen. La más empleada es un derivado, la dapsona (4,4'-diaminodifenilsulfona). Su empleo se extiende a diversas dermatosis, siendo en alguna de ellas de primera elección y en otras de tratamiento alternativo o coadyuvante⁽²⁶⁾.

Se describen variados efectos adversos, siendo los más severos: hemólisis, metahemoglobinemia, leucopenia con agranulocitosis, hepatitis, ictericia colestática, necrosis papilar renal, neuropatía, cefaleas, intolerancia gástrica y, más raramente, el Síndrome de Hipersensibilidad a la Dapsona (SHD)⁽²⁷⁾. La anemia hemolítica y la metahemoglobinemia son las causas más frecuentes que obligan a discontinuar el tratamiento.

El SHD, conocido también con el nombre de "dermatitis de las seis semanas" fue descrito por primera vez por Smith y Lowe, en 1949 en Nigeria⁽²⁸⁾. Un 12% de pacientes, luego de recibir dapsona como tratamiento para lepra lepromatosa, desarrollaron fiebre, mal estado general y linfadenopatías múltiples "mononucleosis like". En 1950, Allbay y Barnes comunicaron nuevos casos de SHD⁽²⁹⁻³¹⁾.

Esta es una entidad impredecible, es decir, ocurre en individuos susceptibles, independiente de la acción farmacológica de la droga administrada y no está en relación con la dosis recibida.

La incidencia del SHD es relativamente baja en relación con el amplio uso de esta sulfona, afectando a menos del 0,5% de los individuos tratados y eventualmente puede ser fatal⁽³¹⁾.



Se caracteriza por comenzar durante las primeras 4 a 8 semanas de iniciado el tratamiento. Se presenta generalmente con fiebre de intensidad variable, erupción generalizada de tipo papuloso o descamativo (Fig. 5), poliadenopatías múltiples, sobre todo a nivel cervical posterior y anemia con recuento elevado de eosinófilos. Puede presentarse una hepatitis mixta con o sin hepatomegalia e ictericia, con aumento de las transaminasas y de la fosfatasa alcalina⁽³²⁾. En el examen físico pueden evidenciarse membranas amigdalinas⁽³³⁾. La evolución habitualmente es favorable, resolviéndose el cuadro en 3 a 8 semanas posteriores a la suspensión del fármaco⁽³⁴⁾.

La fisiopatogenia es aún controvertida, algunas hipótesis sugieren la mediación del sistema inmune celular, con la presencia de células T activadas; y humoral con la producción de anticuerpos IgG anti-DDS, produciendo una reacción de hipersensibilidad tardía citotóxica. Actualmente se acepta que el metabolismo y la detoxificación del fármaco por N-acetilación y N- hidroxilación (vía citocromo P450-oxidasa), podría producir metabolitos tóxicos, que serían importantes en su desarrollo y evolución y en la presencia de discrasias sanguíneas⁽³⁵⁾.

Smith en 1988, destaca los pocos casos observados entre 1956 y 1980, período anterior a la utilización de rifampicina (importante inductor del sistema citocromo-oxidasa), y enfatiza la necesidad de considerar la posibilidad de SHD cuando se comienza el tratamiento con dapsona, ya sea como monoterapia o asociada a otras drogas, especialmente si el paciente desarrolla una erupción cutánea durante los dos primeros meses del comienzo de este tratamiento^(36,37).

HISTOLOGÍA

Se observa un infiltrado linfocitario denso, superficial y perivascular localizado en la dermis papilar, que en ocasiones puede invadir la epidermis (Fig 6). Puede haber edema dérmico y presencia de eosinófilos y, otras veces, un infiltrado linfocítico atípico que se dispone en banda con epidermotropismo, simulando una micosis fungoide (seudolinfoma)

Los ganglios linfáticos pueden mostrar dos patrones histológicos definidos:

- hiperplasia linfoide benigna
- aspecto de seudolinfoma con presencia de células atípicas, plasmocitos, histiocitos y eosinófilos, con áreas de necrosis, edema y mitosis pero sin células de Reed-Sternberg o invasión capsular. Este último patrón puede simular un linfoma maligno.

A nivel hepático suele haber un infiltrado eosinófilo o granulomas, lo que se acompaña de necrosis de hepatocitos y colestasis.



Fig. 5 SH. Erupción maculosa y descamativa en paciente en tratamiento con dapsona por enfermedad de Hansen

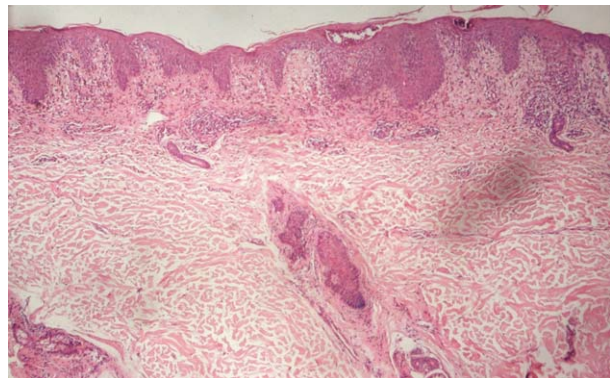


Fig. 6 SH. Histopatología. Dermis con infiltrado linfocitario, dilatación capilar e infiltrado perivascular con numerosos eosinófilos y melanófagos

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico de SH es fácil de realizar cuando están presentes las anomalías clínicas y de laboratorio características. En ocasiones éstas son menos típicas, con síntomas incompletos (hepatitis sin erupción cutánea o infiltrado pulmonar aislado sin eosinofilia), que pueden hacer confundir el SH con otras enfermedades.

Los estudios de laboratorio son importantes para evaluar el grado de afectación sistémica. Se debe solicitar: hemograma completo, hepatograma, uremia, sedimento urinario y estudios de la función tiroidea, estos últimos al comienzo de la reacción y a los tres meses de suspendida la droga⁽³⁸⁾. Si hubiera sintomatología respiratoria se deberá realizar el estudio radiológico. Las demás pruebas estarán en relación a la clínica y al examen físico. En caso de lesiones ampollares o pustulosas, puede ser de utilidad el estudio histopatológico.



Los criterios diagnósticos del DRESS, propuestos por Bocquet y col. son tres⁽⁴⁾:

- 1) Presencia de erupción cutánea.
- 2) Anormalidades hematológicas:
 - i) eosinofilia $\geq 1.5 \times 10^9/L$
 - ii) presencia de linfocitosis atípica.
- 3) Compromiso sistémico:
 - i) adenopatías $\geq 2\text{cm}$ de diámetro o hepatitis (transaminasas $\geq 2N$)
 - ii) nefritis intersticial
 - iii) neumonitis intersticial
 - iv) carditis.

Deben estar presentes los 3 criterios.

Existen pruebas confirmatorias útiles como el test de provocación oral, que no deja de tener un riesgo significativo, y las pruebas epicutáneas, mucho más seguras, que ponen de manifiesto el desarrollo de hipersensibilidad tipo IV a la sustancia que se prueba, mediante el uso de parches cutáneos. Para la carbamazepina la positividad varía del 24% al 100%⁽³⁹⁾.

El diagnóstico diferencial incluye otras reacciones cutáneas a drogas (pustulosis eritematosa generalizada aguda, síndrome de Stevens-Johnson, NET y pseudolinfoma), infecciones agudas (virus de Epstein Barr, virus de hepatitis B y C, virus influenza, citomegalovirus, HIV, estreptococo, etc.), linfoma o pseudolinfomas, síndrome hipereosinofílico, enfermedades del colágeno y reacción tipo enfermedad del suero.

TRATAMIENTO

La suspensión de la droga en etapas tempranas es esencial para evitar la progresión de los síntomas y es la medida más importante para la curación. No se debe intentar reintroducirla, ni siquiera a dosis mínimas (Fig. 7).



Fig. 7 SH. Paciente de la figura 2, dos meses después de la supresión de la fenitoina y tratamiento con corticoesteroides

Los corticoesteroides son las drogas de primera línea para el tratamiento del SH, aunque su eficacia es discutida por algunos autores que no han observado respuesta favorable por su uso^(20,24,38,40).

En casos leves la terapéutica tópica mejora las manifestaciones cutáneas⁽³⁹⁾. Si los síntomas son severos, sobre todo cuando hay compromiso de órganos internos, se recomienda utilizar prednisona en dosis de 1-2 mg/kg/día^(3,20,38). En casos graves, de evolución rápida hacia NET, se utilizan pulsos de metilprednisolona en dosis de 1g/día por tres días, los que ayudan a detener la progresión de los síntomas⁽²⁴⁾. Con este régimen se produce mejoría, pudiendo haber rebotes al disminuirlos o suspenderlos. En otras ocasiones los pacientes pueden continuar deteriorándose o presentar recidivas por períodos prolongados, a pesar de la medicación⁽²¹⁾.

La segunda línea terapéutica es el interferón alfa y se utiliza en los casos de SH de larga evolución⁽³⁸⁾.

Redondo y colaboradores comunicaron un caso de SH y NET tratado con N-acetilcisteína, compuesto similar al glutation, que interviene en la fase de conjugación y permite disminuir las uniones covalentes entre los metabolitos tóxicos y las células con contenido deficiente de glutation⁽²⁴⁾.

CURSO Y PRONÓSTICO

El curso es habitualmente benigno. La recuperación se produce luego de discontinuar la droga pudiendo persistir los síntomas por semanas. Puede presentarse un recrudescimiento, después de la mejoría, con erupción cutánea, fiebre e incluso compromiso de órganos internos. La hepatitis puede empeorar durante algún tiempo y tardar meses en resolver completamente.

Aproximadamente el 10% de los pacientes muere por compromiso visceral. La falla hepática es la principal causa, seguida por la insuficiencia renal. Otras causas de deceso son coagulopatía y re-exposición accidental a la droga.

Un grupo minoritario de pacientes continúa presentando erupciones inespecíficas y malestar general hasta un año después de la reacción inicial. Dichos pacientes tienen riesgo de desarrollar posteriormente enfermedades autoinmunes⁽⁵⁾.

La re-exposición a la droga es extremadamente peligrosa, ya que es seguida de una rápida y severa



reaparición de los síntomas. En el transcurso de horas puede aparecer eritrodermia, fallo hepático, cuadros más severos como el síndrome de Stevens-Johnson o el NET, etc.. Por este motivo, es de suma importancia advertir a los pacientes que no deben recibir la droga originalmente indicada ni medicamentos de la misma composición química. Por ejemplo, si tuvieron reacción con fenitoína, fenobarbital o carbamazepina, tienen un 75% de posibilidad de presentar una reacción cruzada entre ellas por lo que todas deben ser evitadas⁽⁴¹⁾. En el caso de las sulfas, se debe tener precaución respecto de otras sulfonamidas así como con dapsona, procainamida y otras drogas que posean un grupo amino aromático (Cuadro 1).

Los pacientes deben ser controlados periódicamente, prestando especial atención a la función tiroidea. Los casos más complejos y aquellos que fueron tratados con corticoides sistémicos deben ser controlados con mayor frecuencia.

COMPLICACIONES

En algunos pacientes, debido al compromiso inflamatorio de la tiroides o de las glándulas salivales se observa hipotiroidismo o síndrome simil-Sjögren dos a tres meses después del cuadro inicial. Estas complicaciones suelen ser transitorias, desapareciendo entre los 12 y 18 meses⁽⁴²⁾.

En un grupo reducido de pacientes, que presentaron una erupción persistente, se observó el desarrollo de enfermedades autoinmunes, como lupus eritematoso sistémico⁽⁵⁾.

Salztein comunicó la ocurrencia de un linfoma en un paciente, cuatro años después del episodio de SH. Es aconsejable el seguimiento del paciente con la finalidad de detectar precozmente la presencia de fenómenos linfoproliferativos, si bien la relación entre la reacción aguda y el posterior desarrollo de linfoma es controversial⁽⁴³⁾.

CONCLUSIONES

El síndrome de hipersensibilidad a drogas es una reacción rara, que cobra importancia debido a su imprevisibilidad y potencial severidad. Los pacientes que reciben las drogas desencadenantes del mismo deben ser controlados de cerca en busca de las manifestaciones típicas. Se debe suspender el medicamento causante, medida que ha demostrado ser la más efectiva para el control de esta patología.

Está absolutamente contraindicada la re-exposición a la droga responsable del SH, aún a dosis mínimas. Hay casos de suministro accidental con desarrollo de reacciones de mayor gravedad como eritrodermia, síndrome de Stevens-Johnson, NET y desenlace fatal⁽²⁴⁾.

Es importante destacar que los familiares en primer grado de pacientes que desarrollaron SH, tienen un riesgo cuatro veces mayor, a la población general, de susceptibilidad a estos fármacos. Por este motivo debe realizarse el correspondiente asesoramiento familiar.

Si bien existen pruebas confirmatorias útiles como el test de provocación oral y las pruebas epicutáneas, estas tienen la desventaja de que son poco accesibles y todavía no están establecidos los estándares respectivos. Es de esperar que, en un futuro no muy lejano, tales pruebas puedan ser utilizadas con anterioridad a la administración de los medicamentos capaces de producir el síndrome de hipersensibilidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sullivan JR, Shear NH. The drug hypersensitivity syndrome: what is the pathogenesis? *Arch Dermatol* 2001; 137:357-64.
2. Salzstein SL, Jaudon JC, Luse SA et al. Lymphadenopathy induced by phenytoin: clinical and pathology mimicking of malignant lymphoma. *JAMA* 1958; 167: 1618-20
3. Shear NH, Spielberg SP. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. In vitro assessment of risk. *J Clin Invest* 1988; 82:1826-32.
4. Bocquet H, Bagot M, Roujeau JC. Drug induced pseudolinfoma and drug hypersensitivity (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms). *Sem Cutan Med Surg* 1996; 15:250.
5. Shapiro L, Shear N. Mechanisms of drug reactions: the metabolic track. *Sem Cutan Surg* 1996; 15:217-27.
6. Rapp R, Newton J, Young B, et al. Cutaneous reactions in head injured patients receiving phenytoin for seizure prophylaxis. *Neurosurgery* 1983; 13:272-5.
7. Tennis 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.
8. Busso y col. Síndrome de hipersensibilidad a los anticonvulsivantes. *Arch Argent Dermatol* 1994; 44:61-5.
9. Vittorio CC, Muglia JJ. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. *Arch Intern Med* 1995; 155:2285-90.
10. Cabrera H y col. Síndrome de hipersensibilidad a la dapsona. *Arch Argent Dermatol* 1997; 47:255-58.
11. Gleichmann H. Studies on the mechanism of drug sensitization: T-cell-dependent popliteal lymph node reaction to diphenylhydantoin. *Clin Immunol Immunopathol* 1981; 18:203-11.
12. Spielberg S, Gordon G, Blake D, et al. Anticonvulsant toxicity in vitro: possible role of arene oxides. *J Pharmacol Exp Ther* 1981; 217:386-9.
13. Yoo JH, Kang DS, Chun WH et al. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome with an epoxide hydrolase defect. *Br J Dermatol* 1999; 140:181-3.



14. Choquet-Kastylevsky G, Intrator L, Chenal C, Bocquet H, Revuz J, Roujeau JC. Increased levels of interleukin 5 are associated with the generation of eosinophilia in drug-induced hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol* 1998; 139:1026-32.
15. Aihara M, Sugita Y, Takahashi S. et al. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome associated with reactivation of cytomegalovirus. *Br J Dermatol* 2001; 144:1231-4.
16. 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.
17. Suzuki Y, Inagi R, Aono T, Yamanishi K, Shiohara T. Human herpesvirus 6 infection as a risk factor for the development of severe drug-induced hypersensitivity syndrome. *Arch Dermatol* 1998; 134:1108-12.
18. Le Cleach L, Fillet AM, Agut H, Chosidow O. Human herpesviruses 6 and 7. New roles yet to be discovered? *Arch Dermatol* 1998; 134:1155-7.
19. Cabrera H y col. Síndrome de hipersensibilidad a la sulfasalazina. *Act Terap Dermatol* 2002; 25:250.
20. Knowels S, Shapiro L, Shear N. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. Incidence, prevention and management. *Drug Safety* 1999; 21:498-501.
21. Handfield-Jones S, Jenkins R, Whittaker S, Besse C, et al. The anticonvulsant hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol* 1991; 129:175-7.
22. Silverman A, Fairley J, Wong C. Cutaneous and immunologic reactions to phenytoin. *J Am Acad Dermatol* 1988; 4:721-41.
23. Iemoli E, Vivirito M, Coen M, et al. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome due to carbamazepine. *Immunology* 1999; 54:1329-30.
24. Redondo P, de Felipe I, de la Iña A, Aramendia JM, et al. Drug-induced hypersensitivity syndrome and toxic epidermal necrolysis. Treatment with N-acetylcysteine. *Br J Dermatol* 1997; 136:645-46.
25. De Vriese AS, Philippe J, Van Renterghem DM, et al. Carbamazepine hypersensitivity syndrome: report of 4 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1995; 74:144-51.
26. Casanova J, Rubio M, Papel actual de las sulfonas en dermatología. *Piel* 1987; 1: 68-72.
27. Cabrera H, Valente E, Gallegos M et al. Síndrome de hipersensibilidad a la dapsona. *Arch Arg Dermatol* 1997; 47: 255-58.
28. Leta G, Dos Santos Simas M, Oliveira M et al. Síndrome de hipersensibilidade a dapsona: revisao sistemática dos criterios diagnósticos. *Hansen Int* 2003; 28:79-84.
29. Frey HM, Gershon AA, Borkowsky W, Bullock WE. Fatal reaction to dapsone during treatment of leprosy. *Ann Intern Med* 1981; 94:777-9.
30. Risse L, Bernard P, Brosset A et al. Syndrome d'hipersensibilite a la disulone. *Ann Dermatol Venereol* 1994; 121: 242-4.
31. Saito S, Ikezawa Z, Miyamoto H. A case of the "Dapsone syndrome". *Clin Exp Dermatol* 1994; 19: 152-6.
32. Prussick R, Shear NH. Dapsone hypersensitivity syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35(2 Pt 2):346-9.
33. Chang H, Lee K Tonsillar membrane in the DDS (dapsone) syndrome. *Int J Dermatol* 1991; 30:216-7.
34. Troub B, Stun R. Cutaneous drug reactions. In: Fauci, A.S. Harrison's principles of internal medicine. 13 ed. Madrid: Mc Graw-Hill 1998.p. 304-10.
35. Bocquet H, Bourgault-Villada I, Delfau-Larue M, et al. Syndrome d'hipersensibilite a la dapsona. Clon T circulante transitoire. *Ann Dermatol Venereol* 1995; 122: 514-6.
36. Bluluhn R. Development of dapsone toxicity in patient with inflammatory dermatoses. Activity of acetylation and hydroxylation of dapsone as risk factor. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 65:598-603.
37. Richardus J, Smith T. Increased incidence in leprosy of hypersensitivity reactions to dapsone after introduction of multidrug therapy. *Leprosy Rev* 1989; 60:267-273.
38. Roujeau JC et al. Treatment of severe drug eruptions. *J Dermatol* 1999; 26: 718-722
39. Arranz F y col. Hipersensibilidad a la carbamazepina: El valor de la prueba epicutánea. *Med Cutan Iber Lat Am* 1999; 27:147-8
40. Chopra S, Levell NJ, Cowley G, Gilkes JJ. Systemic corticosteroids in the phenytoin hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol* 1996; 134:1109-12.
41. Reents SB, Luginbuhl WE, Davis SM. Phenytoin-carbamazepine cross-sensitivity. *DICP* 1989; 23:235-6.
42. Gupta A, Eggo MC, Uetrecht JP, et al. Drug-induced hypothyroidism: the thyroid as a target organ in hypersensitivity reactions to anticonvulsants and sulfonamides. *Clin Pharmacol Ther* 1992; 51:56-67
42. Saltzstein S, Burrows R. Lymphadenopathy induced by pseudolymphoma anticonvulsant drugs and mimicking clinically and pathologically malignant lymphomas. *Cancer* 1959; 12:164-82

Prof Dra Ana Kaminsky
 Ayacucho 1570
 1112 Buenos Aires, Argentina
 e mail: anakaminsky@fibertel.com.ar