

Síndrome de hipersensibilidade a anticonvulsivantes não aromáticos[#]

Hypersensitivity syndrome due to non-aromatic anticonvulsants

Svetlana Mikhailovna*, Sofia Pereira**

Resumo

A síndrome de hipersensibilidade aos anticonvulsivantes é uma reacção idiossincrásica rara, mas potencialmente letal. Inicialmente foi descrita para os anticonvulsivantes aromáticos, para os quais é frequente a ocorrência de reacções cruzadas. No entanto, recentemente têm sido descritos casos de síndrome de hipersensibilidade a anticonvulsivantes não aromáticos.

Os autores apresentam um caso clínico de síndrome de hipersensibilidade a três anticonvulsivantes de grupos farmacológicos diferentes: carbamazepina, valproato de sódio e gabapentina; e fazem uma revisão sumária da literatura.

Palavras chave: síndrome de hipersensibilidade, carbamazepina, valproato de sódio, gabapentina.

Abstract

The anticonvulsant hypersensitivity syndrome is a rare, but potentially fatal, idiosyncratic reaction. It was first described as a reaction to aromatic anticonvulsants, to which a cross-reaction is frequent. However, recently cases of hypersensitivity syndrome to non-aromatic anticonvulsants have been described.

The authors present a clinical case of hypersensitivity syndrome to three anticonvulsants of different pharmacological classes: carbamazepine, valproic acid and gabapentin; and make a summary revision of the literature.

Key words: hypersensitivity syndrome, carbamazepine, valproic acid, gabapentin.

Introdução

A síndrome de hipersensibilidade é uma reacção idiossincrásica severa a fármacos, sendo os mais frequentemente implicados os anticonvulsivantes aromáticos e as sulfonamidas.¹ A síndrome de hipersensibilidade aos anticonvulsivantes (SHA) é rara, mas potencialmente letal.¹⁻³ A sua apresentação clínica pode confundir-se com doenças infecciosas, neoplásicas e imunológicas, fazendo que o diagnóstico seja feito muitas vezes tardiamente.^{1,2}

Embora os anticonvulsivantes aromáticos (fenitoína, fenobarbital e carbamazepina) sejam os fármacos mais frequentemente envolvidos na SHA, esta também

pode ocorrer com o uso de outros anticonvulsivantes, particularmente com a lamotrigina.^{2,3} Em 1995 foi publicado o primeiro caso de SHA ao ácido valpróico² e só mais recentemente à gabapentina.⁴

Descrevemos um caso clínico de SHA a anticonvulsivantes aromáticos (carbamazepina) e não aromáticos (ácido valpróico e gabapentina).

Caso clínico

Doente do sexo masculino, 64 anos, caucasiano, com história de doença valvular reumatisal, portador de prótese aórtica, fibrilhação auricular, insuficiência cardíaca congestiva (ICC), insuficiência renal crónica e hipocoagulado, recorreu ao serviço de urgência (SU) por melenas e agravamento dos edemas periféricos.

À admissão estava consciente, hipotenso, com edemas dos membros inferiores, sem outras alterações ao exame físico. Analiticamente, apresentava anemia normocrómica, leucopenia e trombocitopenia (*Quadro I*), alterações da função renal e hiponatremia. Foi admitido na Unidade de Cuidados Intermédios do SU, tendo sido suspensa hipocoagulação oral e iniciada perfusão de heparina. Realizou transfusão de glóbu-

*Interna do Complementar de Medicina Interna

**Assistente Hospitalar de Medicina Interna

Serviço de Medicina A do Hospital de São João, Porto

Recebido para publicação a 07.12.06

Aceite para publicação a 16.10.07

[#]O Caso Clínico foi apresentado, na forma de poster, no 12º Congresso Nacional de Medicina Interna, Porto.

QUADRO I

Evolução dos valores dos leucócitos e das plaquetas, de acordo com terapêutica anticonvulsivante

	Admissão (15.07)	Suspensão CBZ (04.08)	Início VP (12.08)	Suspensão VP (19.09)	Suspensão GBP (22.09)	D4º suspensão GBP (26.09)
Leucócitos	3,4x10 ⁹	2,49x10 ⁹	7,37x10 ⁹	2,69x10 ⁹	3,25x10 ⁹	5,71x10 ⁹
Plaquetas	86x10 ⁹	70x10 ⁹	176x10 ⁹	102x10 ⁹	135x10 ⁹	217x10 ⁹

CBZ – carbamazepina, VP – ácido valproico, GBP – gabapentina.

los rubros, uma sessão de hemodiálise e endoscopia digestiva alta que não revelou alterações.

Após estabilização clínica e sem necessidade de hemodiálise, foi transferido para o serviço de Medicina. O doente tinha, como outros antecedentes, doença cerebrovascular sem sequelas até dois meses antes, quando iniciou tratamento com carbamazepina por epilepsia vascular. Realizou colonoscopia, sob anti-bioterapia profiláctica, que revelou colite isquémica, confirmada em biopsia. Após o início da hipocoagulação oral e enquanto aguardava o ajuste do INR desenvolveu, ao 22º dia de internamento, exantema máculo-papular não petequeal pruriginoso e agravamento da leucopenia e trombocitopenia, mantendo anemia estável. Colocou-se como hipótese mais provável reacção de hipersensibilidade à carbamazepina, a qual se suspendeu, iniciando-se terapêutica com anti-histamínico e corticóide. Nesta altura os níveis séricos de carbamazepina estavam dentro dos níveis terapêuticos (8,06 mg/ml). Dois dias depois iniciou febre e, apesar de não haver alteração do sopro cardíaco que apresentava, iniciou tratamento empírico para endocardite infecciosa com gentamicina, rifampicina e vancomicina. Foi isolado nas hemoculturas *Enterococcus faecalis* sensível à vancomicina mas sem sinergismo com aminoglicosídeos, pelo que se manteve apenas a vancomicina programada para 6 semanas, as quais cumpriu. Realizou ecocardiograma transtorácico que não mostrou vegetações.

Durante este período, apesar de ter um estudo electroencefalográfico normal, teve um episódio convulsivo que cedeu espontaneamente mas motivou a introdução do ácido valproico (ao 29º dia de internamento). Permaneceu clinicamente estável, em redução progressiva do corticóide e a cumprir anti-bioterapia, quando ao 64º dia de internamento voltou a apresentar exantema máculo-papular pruriginoso, febre, leucopenia e trombocitopenia. Suspendeu-se o

ácido valproico, que, nesta altura, apresentava níveis terapêuticos (72,8 mg/ml). Iniciou terapêutica com gabapentina, sem resolução do quadro de exantema, febre e alterações hematológicas. Excluiu-se a hipótese de resolução inadequada da endocardite por ecocardiograma transesofágico, que não mostrou vegetações, e colocou-se como possibilidade diagnóstica a manutenção do quadro de hipersensibilidade aos anticonvulsivantes, desta vez por reacção cruzada à gabapentina, apesar de ter sido administrada apenas durante 4 dias. Suspendeu-se gabapentina e iniciou-se terapêutica com clonazepam. Verificou-se então evolução favorável, com resolução da febre ao 2º dia, melhoria da exantema e das alterações hematológicas (*Quadro I*).

O doente faleceu, dois meses depois da alta, por sépsis.

Discussão

A SHA foi descrita pela primeira vez em 1950 para a fenitoína.² A tríade de febre, rash e envolvimento de órgãos internos, que ocorre 1 a 8 semanas após a exposição a um anticonvulsivante é rara, mas pode ser grave e letal.¹⁻³ A febre e o rash são os sintomas mais frequentes e surgem em mais de 90% dos casos, a linfadenopatia surge em 70% e a hepatite em 50% dos casos.¹⁻³ Quando ocorre envolvimento hematológico o mais frequente é a eosinofilia.¹⁻³

Com uma apresentação variável, um início que pode ser tardio e uma evolução lenta, a SHA passa muitas vezes despercebida.^{1,2} O doente, à admissão, apresentava trombocitopenia e leucopenia, que já poderiam reflectir hipersensibilidade à carbamazepina iniciada dois meses antes.

O risco da SHA não está associado à idade, ao sexo, à etnia, nem à dose ou concentrações séricas do fármaco,^{2,3} por outro lado pode ter ocorrência familiar.^{1,2}

Na patogénese da SHA provavelmente participam interacções entre factores constitucionais e adquiridos, tais como defeitos genéticos na detoxicação de produtos tóxicos do metabolismo dos fármacos,^{1,5} resposta imunológica alterada aos metabolitos reactivos,^{2,3,5} doenças que afectam o metabolismo ou a excreção do fármaco (insuficiência renal ou hepática) e hipogamaglobulinemia transitória no contexto de infecções víricas.^{3,5} O nosso doente apresentava doença renal agravada e, embora não descrita a associação com infecções bacterianas, é possível que a endocardite tenha contribuído para um estado de imunossupressão que tenha facilitado o desenvolvimento da SHA.

No tratamento da SHA a medida mais importante é a suspensão do fármaco. Embora controverso, é habitual o uso de corticóides^{1,2} e nas situações mais graves o recurso a gamaglobulina e plasmaférese.² Está contra-indicado o uso de outro anticonvulsivante aromático, pelo risco de reacção cruzada e deve ser feito aconselhamento dos familiares sobre o risco aumentado de SHA a anticonvulsivantes aromáticos.²

No nosso doente reiniciou-se terapêutica antiepiléptica com ácido valpróico, pois não há evidência de reacção cruzada a fármacos não aromáticos.² No entanto, 4 semanas depois, o doente voltou a apresentar rash, bicitopenia e febre, que não resolveram com a substituição para gabapentina, mas só após a suspensão desta. Como alternativas ao diagnóstico de SHA, no caso do ácido valproico não é de excluir a possibilidade de recidiva da SHA, como está descrito, às 3-4 semanas coincidente com a retirada brusca dos corticóides.^{1,2} Dado que neste caso a retirada dos corticóides foi lenta e progressiva, essa possibilidade torna-se pouco plausível. Por outro lado, a gabapentina foi administrada durante um período de tempo curto, em que ainda poderia estar a decorrer a resolução do quadro de hipersensibilidade aos anticonvulsivantes administrados previamente. No entanto, a resolução de febre ao 2º dia da retirada da gabapentina favorece a hipótese deste fármaco estar a ser responsável pela manutenção do quadro de hipersensibilidade.

Com a apresentação deste caso chamamos a atenção para uma entidade, a SHA, que apesar de rara, tem uma morbidade e letalidade elevadas e pode ocorrer com anticonvulsivantes quer aromáticos quer não aromáticos. ■

Bibliografia

1. Roujeau JC, Stern RS: Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med* 1994; 331: 1272-1285.
2. Knowles SR, Shapiro LE, Shear NH: Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: incidence, prevention and management. *Drug Saf* 1999; 21: 489-501.
3. Svensson CK, Cowen EW, Gaspari AA: Cutaneous drug reactions. *Pharmacol Rev* 2001; 53: 357-379.
4. Ragucci MV, Colhen JM: Gabapentin-induced hypersensitivity syndrome. *Clin Neuropharmacol* 2001; 24: 103-105.
5. Wong GAE, Shear NH: Is a drug alone sufficient to cause the drug hypersensitivity syndrome? *Arch Dermatol* 2004; 140: 226-230.