

Vasculitis secundaria a lamotrigina. A propósito de un caso

M. Beneyto de Arana^a y E. Gómez de la Fuente^b

^aResidente de Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud Villaviciosa de Odón. Villaviciosa de Odón. Madrid. España.

^bUnidad de Dermatología. Fundación Hospital Alcorcón. Alcorcón. Madrid. España.

Los anticomiciales son un grupo medicamentoso con un gran índice de reacciones adversas cutáneas. Existen casos de vasculitis descritos en relación con carbamazepina y fenitoína, aunque no hemos encontrado ninguno en relación con lamotrigina.

Presentamos una paciente de 37 años, con lesiones maculopapulosas diseminadas, algunas con hábito purpúrico, pruriginosas, sin manifestaciones sistémicas. Recibía tratamiento con labetalol y acenocumarol y desde hacía 6 semanas con lamotrigina por padecer crisis generalizadas tónico-clónicas. La biopsia cutánea fue descrita histológicamente como vasculitis. Se instauró tratamiento con corticoides orales sin mejoría, la cual se produjo al suspender lamotrigina. Las pruebas epicutáneas con lamotrigina resultaron negativas.

Los fármacos son una causa conocida de vasculitis, cuya patogenia es incierta. En pacientes con vasculitis medicamentosa hay que realizar una analítica en busca de otras causas, incluyendo anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos (ANCA), realizar una historia cronológica de fármacos y realizar pruebas epicutáneas, que no excluyen el diagnóstico si resultan negativas, aunque sí lo confirmarían en caso de ser positivas.

Palabras clave: lamotrigina, vasculitis, reacción cutánea medicamentosa.

Antiepileptic drugs are a pharmacological group with a great number of cutaneous adverse events. Vasculitis due to carbamazepine and phenytoin have been reported. However, we have not found any related to lamotrigine.

We present a case of a 37 year-old woman who developed generalized and pruriginous maculopapular lesions, some of them purpuric, six weeks after starting lamotrigine for generalized epilepsy. She was also taking labetalol and acenocumarol. A skin biopsy specimen revealed vasculitis features and treatment with oral steroids was started, but the rash only disappeared with the withdrawal of lamotrigine. Epicutaneous patch tests with lamotrigine were negative.

Drugs are a known cause of vasculitis, of uncertain pathogenesis. In patients presenting cutaneous vasculitis it is necessary to perform blood tests in search for other causes, including anti-neutrophilic cytoplasmic antibodies (ANCA), to obtain a chronological history of drug intake and perform epicutaneous patch tests. The latter do not rule out the diagnosis when they are negative but they do confirm it when positive.

Key words: lamotrigine, vasculitis, drug eruption.

INTRODUCCIÓN

Los anticomiciales constituyen uno de los grupos medicamentosos con mayor índice de reacciones adversas de tipo cutáneo, con cifras que oscilan entre el 3-12% en los diversos estudios realizados¹. La incidencia en los nuevos

anticonvulsivantes como la lamotrigina es menor, aunque los cuadros producidos son semejantes². De estos cuadros, los síndromes de hipersensibilidad, el síndrome de Stevens-Johnson y la necrosis epidérmica tóxica han sido los más estudiados, aunque pueden producirse multitud de dermatosis: urticarias, exantemas, dermatosis ampollosas, liquenoides, fotosensibilidad, vasculitis, etc.

Una manifestación poco frecuente, o al menos poco descrita en la literatura, son las vasculitis. Hay algunos casos relacionados con carbamazepina y fenitoína, pero no hemos encontrado ninguno en relación con la toma de lamotrigina^{3,4}. Como con otros fármacos, en ocasiones es difícil establecer de manera precisa el agente etiológico,

Correspondencia: E. Gómez de la Fuente.
Unidad de Dermatología.
Fundación Hospital Alcorcón.
C/ Budapest, 1.
28922 Alcorcón. Madrid.
Correo electrónico: egomezfi@fhalcon.es

Recibido el 16-10-06; aceptado para su publicación el 08-05-07.

debido a que muchos pacientes están polimedicados y que es preciso, como en la mayoría de las reacciones, una susceptibilidad individual.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Presentamos el caso de una mujer de 37 años, que acudió al Servicio de Urgencias por un cuadro de 15 días de evolución, en forma de lesiones cutáneas pruriginosas que se iniciaron en zona del escote con posterior extensión al resto del tronco, extremidades y palmas y plantas (figs. 1 y 2). En algunas zonas dichas lesiones confluyeron formando eritema en sábana. No presentaba fiebre ni clínica sistémica salvo odinofagia. La paciente tenía antecedentes de tabaquismo, hipertensión arterial (HTA), síndrome antifosfolípido primario con afectación multiorgánica y crisis generalizadas tónico-clónicas para las que se había instaurado tratamiento con lamotrigina 6 semanas antes. Como tratamiento habitual tomaba acenocumarol y labetalol.

La exploración física mostró un cuadro polimorfo, con lesiones papulosas y anulares eritematosas, en algunas zonas con ligero hábito purpúrico.

Se tomó biopsia de las lesiones y se solicitó analítica con hemograma, bioquímica, anticuerpos antinucleares y anticuerpos anticitoplasmáticos, los cuales no mostraron alteraciones significativas o fueron negativos.

La histología mostró en torno al plexo vascular y al intersticio, un infiltrado de predominio mononuclear, con linfocitos, histiocitos, leucocitos y ocasionales eosinófilos. Las células inflamatorias permeaban los vasos, apreciándose imágenes de degeneración fibrinoide y extravasación de hematíes.

Se instauró tratamiento con antihistamínico (hidroxicina) y con prednisona oral (30 mg/día), sin mejoría inicial, la cual se produjo al suspender la lamotrigina, con desaparición completa de las lesiones cutáneas.

Posteriormente se realizó estudio mediante pruebas epicutáneas con lamotrigina al 20% que fue negativo. Se desestimó, junto con la paciente, realizar prueba de provocación oral.

DISCUSIÓN

La lamotrigina es un fármaco antiepiléptico no sedante, perteneciente a la familia de las triacinas, cuyo mecanismo de acción consiste en el bloqueo de los canales de sodio voltaje-dependientes, inhibiendo por tanto la neurotransmisión excitatoria. Los efectos adversos más comunes son primariamente neurológicos (cefalea, diplopía, ataxia), gastrointestinales (náuseas, vómitos) y dermatológicos. Estos ocurren entre un 3-10% de los casos y son la causa más frecuente de retirada del tratamiento⁵. El riesgo es mayor en los dos primeros meses y con la asociación a ácido valproico, al inhibir competitivamente la conjugación del ácido glucorónico a nivel hepático y tener mayor afinidad por las proteínas plasmáticas, lo que duplica la vida media de la lamotrigina.

La lamotrigina comenzó a usarse en Europa en 1990 y en España en 1993, habiéndose descrito desde entonces multitud de reacciones cutáneas (del mismo tipo que con



Figura 1. Lesiones maculosas y papulosas con hábito purpúrico en tobillos y eritema difuso en planta de los pies.



Figura 2. Lesiones papulosas eritematosas no confluentes en piernas.

otros antiepilépticos)^{6,7}. El mecanismo de producción de las lesiones cutáneas está relacionado con la capacidad del fármaco de estimular los linfocitos T, de ahí que las diferentes vías y formas de activación de las células T justifiquen diversas formas de expresión clínica en las reacciones cutáneas.

Aunque las vasculitis son una manifestación bien conocida de reacciones adversas medicamentosas, no tenemos constancia de ningún caso publicado en relación con la lamotrigina. Desde el punto de vista clínico, las vasculitis se caracterizan por lesiones máculo-papulosas con componente purpúrico (púrpura palpable), aunque puede manifestarse en forma de vesículas, pústulas, pápulas, úlceras y exantemas inespecíficos, dependiendo del grosor del vaso y de la rapidez de instauración. Es importante recordar que no todas las lesiones purpúricas son vasculitis ni todas las vasculitis se manifiestan en forma de púrpura. De hecho, el primer diagnóstico en esta paciente no fue el de

vasculitis, sino de exantema medicamentoso por anticonvulsivante, y fue la biopsia la que confirmó el diagnóstico (vasculitis es un concepto clinicopatológico), de ahí la importancia de biopsiar este tipo de cuadros. En esta paciente el diagnóstico etiológico se confirma por ser el fármaco introducido más recientemente, sin ninguna otra causa que justifique el cuadro, y mejorar la paciente sólo tras la supresión de dicho fármaco, sin posterior recidiva.

Del mismo modo que aparecen lesiones en la piel, esos mismos procesos inflamatorios, aunque de forma menos frecuente, pueden producirse en órganos internos, con sus correspondientes síntomas asociados.

En todos los pacientes con vasculitis debería realizarse una historia clínica y una analítica incluyendo anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos (ANCA) para descartar afectación sistémica y otras causas de vasculitis. Es fundamental una historia cronológica lo más precisa posible de los medicamentos que está o ha estado tomando el paciente. Posteriormente debería eliminarse el medicamento que con mayor probabilidad ha causado el problema, lo cual no siempre es sencillo, pues hay pacientes polimedcados y pueden concurrir otras causas de vasculitis como procesos infecciosos. La mayoría de los pacientes curan con reposo y tratamiento sintomático, aunque en ocasiones se precisa tratamiento con corticoides sistémicos. En las revisiones de la literatura se observa que un 10% fallecen como consecuencia de la vasculitis o sus complicaciones⁸, pero probablemente esta cifra suponga un número más alto del real debido a la tendencia de publicar los casos más graves.

Como se ha comentado, el diagnóstico de vasculitis requiere confirmación mediante biopsia y, al igual que cualquier otro tipo de reacción medicamentosa, establecer el posible agente causante por historia clínica. Posteriormente, tras 6 semanas del cese del cuadro se pueden realizar pruebas epicutáneas, las cuales, al igual que en nues-

tra paciente, no siempre son positivas, dado que la patogenia no es del todo conocida, lo que no excluye (aunque sí confirmaría) el diagnóstico etiológico. Si las pruebas epicutáneas son negativas, hay que ser muy prudente al tomar la decisión de realizar la provocación oral, pues puede reproducirse, incluso con más intensidad, el cuadro inicial. Hay que valorar el riesgo-beneficio y la posibilidad de otros tratamientos alternativos. Aunque hay trabajos en los que se muestra una alta tasa de éxito tras la reintroducción escalonada del fármaco⁹, en el caso de las vasculitis medicamentosas no se recomienda la provocación oral debido al riesgo de nueva reacción con consecuencias graves.

BIBLIOGRAFÍA

1. Richens A, Davidson DL, Cartledge NE, Easter DJ. A multicentre comparative trial of sodium valproate and carbamazepine in adult onset epilepsy. Adult EPITEG Collaborative Group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1984;57:682-7.
2. Huang CW, Tsai JL, Lai MI. Lamotrigine-related skin rashes in adults. *Kaohsiung J Med Sci*. 2002;18:566-72.
3. Messec A, Rot U, Perkovic T, Lunder T, Sibanc B. Carbamazepine hypersensitivity syndrome presenting as vasculitis of the CNS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999;66:249-50.
4. Parry RG, Gordon P, Masson JC, Marley NJ. Phenytoin-associated vasculitis and ANCA positivity: a case report. *Nephrol Dial Transplant*. 1996;11:357-9.
5. Fitton A, Goa KL. Lamotrigine. An update of its pharmacology and therapeutic use in epilepsy. *Drugs*. 1995;50:691-713.
6. Fernández-Calvo C, Olascoaga J, Resano A, Urcola J, Tuneu A, Zubizarreta J. Lyell's syndrome associated with lamotrigine. *Rev Neurol*. 2000;31:1162-4.
7. Brown TS, Appel JE, Kasteler JS, Callen JP. Hypersensitivity reaction in a child due to lamotrigine. *Pediatric Dermatology*. 1999;16:46-9.
8. Díaz Pérez JL, Gardeazabal García J. Vasculitis cutáneas medicamentosas. En: Fernández Herrera J, Requena Caballero L, editores. *Erupciones cutáneas medicamentosas*. Barcelona: Signament Edicions; 2003. p. 191-6.
9. P-Codrea Tigarán S, Sidenius P, Dam M. Lamotrigine-induced rash – worth a rechallenge. *Acta Neurol Scand*. 2005;111:191-4.