

Meningoencefalitis aséptica como manifestación de un síndrome de rash con eosinofilia y síntomas sistémicos asociados a drogas por lamotrigina

Aseptic meningoencephalitis as infection of a syndrome of rash with eosinophilia and systemic symptoms associated with drugs caused by lamotrigine

Pablo Reyes S., MD PhD^{1,2} y Paulina Silva P., MD³

Aseptic meningitis (AM) is defined by the presence of cerebrospinal fluid findings consistent with meningitis, without achieving the isolation of a bacterium that produces it. Drugs are one of the diverse causes of AM. Drugs frequently associated with AM include immunoglobulin's, nonsteroidal anti-inflammatory, antibiotics, and aromatic anticonvulsants. When AM is part of a systemic response accompanying a cutaneous manifestation it may be a DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms), considered a serious adverse reaction to drugs. Lamotrigine is a non-aromatic anticonvulsant widely used for the treatment of epilepsy and bipolar disorder, which has been associated with AM. We report a case of aseptic meningoencephalitis as a manifestation of DRESS associated to lamotrigine.

Key words: Lamotrigine, Drugs, Meningoencephalitis.
Rev Chil Neuro-Psiquiat 2014; 52 (1): 37-41

Introducción

La meningitis aséptica (MA) se define por la presencia de hallazgos en el líquido cefalorraquídeo (LCR) compatibles con una meningitis, sin que se logre aislar una bacteria que la produzca. Este cuadro tiene como expresión clínica un síndrome meníngeo que puede acompañarse de otra focalidad neurológica, configurando una meningoencefalitis (MEA). Las causas de MA/MEA son diversas, entre las que se encuentran virus,

bacterias de difícil diagnóstico, hongos y algunas drogas. Entre las drogas que más frecuentemente se han asociado a MA/MEA se encuentran: los antiinflamatorios no esteroideos (AINES), antibióticos, inmunoglobulinas y anticonvulsivantes. Cuando la MA/MEA forma parte de una respuesta sistémica asociada a fármacos que acompaña entre otras a manifestaciones cutáneas se le denomina DRESS, acrónimo de Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, considerada una reacción adversa grave a medicamentos. La lamotrigina es

Recibido: 20/11/2013

Aceptado: 27/1/2014

Los autores no presentan ningún tipo de conflicto de interés.

¹ Departamento de Ciencias Neurológicas Oriente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

² Servicio de Neurología, Clínica Santa María.

³ Departamento de Dermatología, Hospital Clínico Universidad de Chile.

un anticonvulsivante ampliamente utilizado para el tratamiento de la epilepsia y el trastorno bipolar, que ha sido asociado con MA/MEA¹. En diciembre de 2010, tras el reporte de varios casos de MA relacionados con el uso de lamotrigina, la Food and Drug Administration (FDA) aconsejó la discontinuación del medicamento en aquellos casos de MA/MEA en que no se identificara la etiología. Comunicamos el caso de un paciente que sufrió una MEA asociado al uso de lamotrigina.

Caso clínico

Mujer de 38 años, con antecedente de diabetes mellitus tipo 1 en tratamiento con insulina, y depresión bipolar en tratamiento con ácido valproico (500 mg/día) y quetiapina (25 mg/día) durante dos años. Debido a incremento de peso, el ácido valproico fue reemplazado por lamotrigina alcanzando una dosis de 100 mg/día en 14 días, tras lo que comienza con compromiso del estado general, fiebre hasta 38,3°C, edema periorbitario y rash maculopapular en tronco y extremidades. Destacó la presencia de múltiples adenopatías cervicales y aftas en el paladar. Tras la suspensión del medicamento evolucionó con febrícula intermitente, agregándose cefalea que no cedió a la analgesia. Consultó en Servicio de Urgencia, donde se realizaron exámenes en los que destacaba leucocitosis (13.500/mm³) con 7% de eosinófilos (945 eosinófilos/mm³), proteína C reactiva 98,97 mg/dl, fosfatasas alcalinas (FA) y transaminasas levemente elevadas. Tomografía axial computada (TAC) de cerebro, sin hallazgos, recuento leucocitario normal en LCR (< 2 leucocitos/mm³), proteinorraquia 88,1 mg/dL, Pandy (+), glucorraquia 110 mg/dL y glicemia 237 mg/dL. Se hospitaliza con diagnóstico de meningitis a líquido claro para observación y tratamiento sintomático. Evoluciona con buen control glicémico y aumento de la intensidad de la cefalea. En exámenes de control destaca un recuento leucocitario 7.900/mm³, 14% de eosinófilos, leve elevación de las transaminasas, con bilirrubina normal y tiempo de protrombina normal, proteína C reactiva elevada (81,77 mg/dl), reacción de Paul

Bunell negativa y función tiroidea normal. En el cuarto día de hospitalización se agrega confusión mental y hemiparesia faciobraquiocrural izquierda. Se obtiene segunda muestra de LCR que muestra 80 leucocitos/mm³ (95% monocitos, sin eosinófilos), proteínas 72,9 mg/dL y glucorraquia 112 mg/dl. La tinción de Gram y los cultivos en LCR fueron negativos, ADA normal. La reacción en cadena de polimerasa (PCR) para virus Herpes simplex (HSV) (I, II y VI), virus herpes zoster, enterovirus, citomegalovirus, listeria, *Mycobacterium tuberculosis* en LCR fueron negativas, así como las PCR HSV I y II en lesiones faríngeas, Epstein-Barr y citomegalovirus de lesiones faríngeas y suero. ELISA y carga viral de VIH (-). IgG e IgM para parvovirus normales. Del estudio reumatológico: factor reumatoideo, ANA, ENA, ANCA, complemento C3 y C4 normales. El electroencefalograma (EEG) mostró ritmo delta bifrontal, con actividad irritativa derecha ocasional y la resonancia nuclear magnética (RNM) de cerebro fue normal. Se inicia levetiracetam 3 g/día vo y aciclovir 900 mg/día ev. Este último se suspende una vez obtenido el resultado (-) de las PCR para los virus herpes y se inicia dexametasona 12 mg/día ev.

Tras 36 h de tratamiento la paciente mejora progresivamente, cediendo la cefalea, normalizando su estado mental y fuerza del hemicuerpo izquierdo, así como los parámetros inflamatorios sistémicos. Cinco días después se obtuvo una tercera muestra del LCR: 37 leucocitos/mm³ (100% monocitos), proteínas 27,4 mg/dL y glucorraquia 88 mg/dl. El control de EEG mostró ritmo alfa y theta ocasional. En forma electiva se reinicia tratamiento con ácido valproico y se deriva a psiquiatría para seguimiento.

Discusión

La presentación clínica de las MA/MEA inducidas por drogas es similar a aquellas de origen infeccioso y representa un desafío diagnóstico. Dada la similitud con otras etiologías, debe descartarse otras causas de MA y/o MEA como bacterias y/o virus de menor prevalencia, causas reumatológi-

cas, autoinmunes, neoplasias (dentro o fuera del sistema nervioso cerebral) y entidades de menor frecuencia, como enfermedades granulomatosas o el síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, entre otras. El LCR no es característico, encontrándose frecuentemente pleocitosis de hasta centenares de células de predominio polimorfonuclear (puede ser eosinofílico o linfocítico²), hiperproteinorraquia y glucorraquia normal³. Para el diagnóstico, los cultivos de LCR y sangre deben ser negativos, así como los estudios moleculares, inmunológicos y reumatológicos. En este escenario, y dependiendo de la severidad del cuadro clínico, es recomendable iniciar cobertura antibiótica y antiviral hasta obtener el resultado de los estudios.

La MA/MEA inducida por drogas se ha relacionado con el uso de antiinflamatorios no esteroideos⁴, inmunoglobulinas^{2,4}, anticuerpos monoclonales^{5,6}, antibióticos⁴, vacunas⁷, medios de contraste intraventriculares^{4,8} y anticonvulsivantes -especialmente aromáticos-, como la fenitoína, carbamazepina y fenobarbital⁹. Las MA/MEA forman parte del síndrome de hipersensibilidad a los anticonvulsivantes, cuadro indistinguible del DRESS en cuanto exista alguna manifestación cutánea asociada. El mecanismo por el que la droga produce la inflamación meníngea no está claro; en el caso de drogas intratecales puede explicarse por las características fisicoquímicas. En el caso de los agentes sistémicos se ha propuesto una reacción de hipersensibilidad, probablemente de tipo III o IV⁴.

El DRESS, también llamado síndrome de hipersensibilidad a drogas, es una reacción adversa a medicamentos de tipo idiosincrática con posible mediación inmunológica. Si bien su etiopatogenia no está aclarada, se ha asociado a: i) alteraciones en las vías de detoxificación de los metabolitos de las drogas; ii) reactivación en la replicación de virus de la familia herpes, especialmente virus herpes-6; iii) predisposición étnica determinada por ciertos antígenos de histocompatibilidad (HLA)¹⁰. Debe sospecharse ante la presencia de fiebre, exantema maculopapular que comienza en cara, tronco y extremidades superiores, edema periorbitario y facial, y adenopatías, acompañado de reacciones sistémicas como la meningitis. Otras manifesta-

ciones cutáneas menos frecuentes son la dermatitis exfoliativa con afección mucosa, la eritrodermia y la pustulosis. Las manifestaciones sistémicas suelen aparecer 1-2 semanas posterior al rash, y pueden continuar apareciendo incluso después de haber sido suspendida la droga causal. Este último punto es clave, siendo considerado por algunos autores un criterio diagnóstico¹¹. Si bien no existe consenso en los criterios diagnósticos, éstos se basan en la presencia de 1) erupción cutánea; 2) alteraciones hematológicas (leucocitosis, linfocitos atípicos y eosinofilia > 1.500/mm, esta última presente en el 30% de los casos)¹⁰ y 3) compromiso sistémico, más frecuentemente hepático o renal. Este síndrome tiene una incidencia de 1/10.000 individuos expuestos y una mortalidad de hasta el 10%¹². Debe existir una relación entre el inicio de los síntomas y la administración del medicamento, con un periodo de latencia de entre 3 semanas a 3 meses (más frecuente entre 2 a 6 semanas)¹³. La evolución del cuadro depende de la precocidad del diagnóstico y la suspensión del fármaco, siendo esto el pilar del tratamiento. Habitualmente el DRESS es tratado con corticoides basándose en reportes de casos, ante la ausencia de una mejor evidencia que lo avalen^{12,14}. En forma anecdótica se ha reportado el uso de inmunosupresores como la ciclosporina¹⁵.

La lamotrigina es un anticonvulsivante no aromático que ha sido relacionado con MA/MEA, pero cuyo principal efecto adverso son las reacciones cutáneas¹⁶ las cuales son más frecuentes cuando se realiza una rápida escalada en la dosis de inicio¹⁷, como en el caso presentado. Nuestra paciente tuvo compromiso mucocutáneo y sistémico, con adenopatías, fiebre, y aumento de transaminasas, siendo la meningoencefalitis una manifestación más tardía. En cuanto al compromiso encefálico, si bien no hubo cambios estructurales en las neuroimágenes, se asoció a confusión, actividad irritativa en el EEG y paresia del hemicuerpo izquierdo, interpretada como una parálisis de Todd. Todas estas alteraciones fueron transitorias y cedieron tras el tratamiento con anticonvulsivantes y corticoides, lo que sumado a la ausencia de hallazgos en la RNM sugieren fuertemente a la meningoencefalitis como causa de este cuadro.

En relación a otros antiepilépticos, la lamotrigina se ha asociado a MA con una frecuencia inesperadamente alta, incluso mayor a la carbamazepina, previamente señalada como la de mayor asociación. En casos en que el anticonvulsivante es parte de la terapia antiepiléptica, se plantea el dilema del fármaco a elección para la continuación del tratamiento. En el caso que presentamos, si bien la lamotrigina se administraba como estabilizador

del ánimo, la paciente tuvo actividad epiléptica por lo que utilizamos levetiracetam, dada su diferente estructura química, para luego volver a ácido valproico. Se ha descrito la recurrencia de los síntomas, eventualmente con mayor severidad tras la readministración del medicamento¹. Cabe hacer notar que si bien se ha relacionado a la lamotrigina con MA, no ha sido previamente relacionada con MEA.

Resumen

La meningitis aséptica (MA) se define por la presencia de hallazgos en el líquido cefalorraquídeo compatibles con una meningitis, sin que se logre aislar una bacteria que la produzca. Las causas de MA son diversas, entre las que se encuentran las drogas. Entre los fármacos que más frecuentemente se han asociado a MA, se encuentran los antiinflamatorios no esteroidales, antibióticos, inmunoglobulinas y anticonvulsivantes aromáticos. Cuando la MA forma parte de una respuesta sistémica que acompaña a una manifestación cutánea, puede tratarse de un rash con eosinofilia y síntomas sistémicos asociado a drogas (DRESS, acrónimo derivado del inglés Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms), considerada una reacción adversa grave a medicamentos. La lamotrigina es un anticonvulsivante no aromático ampliamente utilizado para el tratamiento de la epilepsia y el trastorno bipolar que ha sido asociada con MA. Comunicamos un caso de meningoencefalitis aséptica como manifestación de DRESS asociado al uso de lamotrigina.

Palabras clave: Lamotrigina, meningoencefalitis, RAM.

Referencias bibliográficas

1. Tatum W, Sethi NK, Simms KM, Kortepeter C, Avigan M. Lamotrigine and aseptic meningitis. *Neurology* 2012; 79: 833-4.
2. Sekul EA, Cupler EJ, Dalakas MC. Aseptic meningitis associated with high-dose intravenous immunoglobulin therapy: frequency and risk factors. *Annals of internal medicine* 1994; 121: 259-62.
3. Moris G, García-Monco JC. The challenge of drug-induced aseptic meningitis. *Archives of internal medicine* 1999; 159: 1185-94.
4. Hopkins S, Jolles S. Drug-induced aseptic meningitis. *Expert opinion on drug safety* 2005; 4: 285-97.
5. Emmons C, Smith J, Flanigan M. Cerebrospinal fluid inflammation during OKT3 therapy. *Lancet* 1986; 2: 510-1.
6. Thomas MC, Walker R, Wright A. HaNDL syndrome after "benign" OKT3-induced meningitis. *Transplantation* 1999; 67: 1384-5.
7. Miller E, Goldacre M, Pugh S, Colville A, Farrington P, Flower A, *et al.* Risk of aseptic meningitis after measles, mumps, and rubella vaccine in UK children. *Lancet* 1993; 341: 979-82.
8. Mallat Z, Vassal T, Naouri JF, Prier A, Laredo JD, Offenstadt G. Aseptic meningoencephalitis after iopamidol myelography. *Lancet* 1991; 338: 252.
9. Shear NH, Spielberg SP. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. In vitro assessment of risk. The

- Journal of clinical investigation 1988; 82: 1826-32.
10. Criado PR, Criado RF, Avancini J de M, Santi CG. Drug reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) / Drug-induced Hypersensitivity Syndrome (DIHS): a review of current concepts. *Anais brasileiros de dermatologia* 2012; 87: 435-49.
 11. Shiohara T, Inaoka M, Kano Y. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS): a reaction induced by a complex interplay among herpesviruses and antiviral and antidrug immune responses. *Allergology international: official journal of the Japanese Society of Allergology* 2006; 55: 1-8.
 12. Walsh SA, Creamer D. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a clinical update and review of current thinking. *Clinical and experimental dermatology* 2011; 36: 6-11.
 13. Peyriere H, Dereure O, Breton H, Demoly P, Cociglio M, Blayac JP, Hillaire-Buys D. Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? *The British journal of dermatology* 2006; 155: 422-8.
 14. Maniyar F, Rooney C, Lily O, Bazaz R. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome presenting as aseptic meningitis. *Journal of neurology* 2009; 256: 1190-1.
 15. Harman KE, Morris SD, Higgins EM. Persistent anticonvulsant hypersensitivity syndrome responding to ciclosporin. *Clinical and experimental dermatology* 2003; 28: 364-5.
 16. LaRoche SM, Helmers SL. The new antiepileptic drugs: scientific review. *JAMA: the journal of the American Medical Association* 2004; 291: 605-14.
 17. Hirsch LJ, Weintraub DB, Buchsbaum R, Spencer HT, Straka T, Hager M, *et al.* Predictors of Lamotrigine-associated rash. *Epilepsia* 2006; 47: 318-22.

Correspondencia:

Pablo Reyes S.

José Manuel Infante 553, quinto piso.

Celular: 9-3189927

E-mail: preyes@med.uchile.cl