

Alteraciones de los Niveles de Inmunoglobulinas Séricas Inducidas por Fenitoína en Niños Epilépticos

Dr. Eduardo Talesnik G.¹, Dr. Santiago Rivero D.², Dr. Benito González M.³

Low Serum Concentrations of IgA and IgM in Epileptic Children Treated with Phenytoin

Serum levels of IgG, IgM and IgA were studied in thirty three epileptic patients aged 4 to 16 years and treated with phenytoin alone. Their results were compared with those obtained from 33 normal controls. Epileptic children had significantly lower IgM (155 ± 58 vs 217 ± 105 mg/dl, $p < 0.01$) and IgA (153 ± 89 vs 236 ± 128 mg/dl, $p < 0.01$) serum levels. According to age, eight children of the treatment group had abnormally low serum IgA while the remaining patients showed values in the normal range. Low levels of IgA showed no relations with the drug's serum concentration but a positive correlation was found with long term treatment with phenytoin. The concentrations of IgM in the treatment group, even if lower than in controls were, nevertheless, in the normal range and showed no relations with neither serum levels of phenytoin or length of treatment. IgG concentrations in both patients and controls were normal. Phenytoin treatment in epileptic patients may induce changes in IgM and IgA serum levels. (*Key words:* Epilepsy Serum IgG, IgA, IgM and phenytoin. Phenytoin).

La fenitoína es un medicamento anticonvulsivante de amplio uso en el tratamiento de distintos tipos de epilepsia¹⁻². En estos últimos años se ha logrado un mejor manejo de este fármaco, debido al desarrollo de técnicas que permiten su cuantificación sanguínea definiéndose sus niveles terapéuticos³⁻⁷.

La utilidad de la fenitoína en el control de crisis convulsivas está bien establecida¹, sin embargo se le han descrito un número importante de efectos tóxicos secundarios tales como ataxia, diplopia y nistagmus⁸; hiperplasia gingival anemia megaloblástica por alteración del metabolismo del folato, leucopenia, neutropenia, osteomalacia con hipocalcemia¹⁻²; reacciones de hipersensibilidad mucocutáneas, hepatitis, nefritis, anemia hemolítica y linfadenopatías generalizadas⁹; pseudolinfomas¹⁰, linfomas¹¹ y lupus eritematoso diseminado¹²⁻¹³⁻¹⁴.

El efecto inmunosupresor de este fármaco se conoce desde hace algunos años, en especial la capacidad de inducir déficit de IgA sérica y secretoria¹⁵⁻²², pero también en relación a su uso se han encontrado alteraciones a nivel de inmunidad celular¹⁵⁻²² y producción de auto-

anticuerpos¹³⁻²¹⁻²³⁻²⁴. El mecanismo de acción y el nivel en que se producen estas alteraciones aún no están dilucidados.

El objetivo de este trabajo fue efectuar un estudio longitudinal en un grupo de niños con epilepsia en tratamiento con fenitoína como único anticonvulsivante, en el cual se midieron los niveles séricos de IgG, IgM e IgA con el propósito de mostrar sus eventuales alteraciones y a la posible correlación de éstas, con los niveles sanguíneos del fármaco y el tiempo de tratamiento.

MATERIAL Y METODO

Se estudiaron 33 pacientes con epilepsia en tratamiento con fenitoína como único anticonvulsivante. Los enfermos fueron enviados desde el Servicio de Neurología Infantil del Hospital Sótero del Río. El diagnóstico de epilepsia se fundamentó en la 1ª ó más crisis convulsivas características, teniendo la mayoría de los pacientes uno o más registros electroencefalográficos compatibles.

Se clasificaron los enfermos de acuerdo al criterio propuesto por H. Gastaut²⁵ y recomendado con modificaciones por la Liga Internacional Contra la Epilepsia.

Se usó como grupo control a niños comparables en edad, sexo y estado nutritivo al grupo de pacientes, portadores de afecciones ortopédicas menores, provenientes de los Servicios de Cirugía

¹ Departamento de Pediatría, Pontificia Universidad Católica de Chile.

² Departamento Inmunología Clínica y Reumatología. Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

³ Unidad de Inmunología, Departamento de Pediatría, Hospital Luis Calvo Mackenna.

Infantil y Ortopedia de los Hospitales Luis Calvo Mackenna y Sotero del Río. En todos los niños estudiados, pacientes y controles, se obtuvo la autorización correspondiente de sus padres. Se catalogó el estado nutritivo de cada sujeto estableciendo la relación peso/talla y utilizando como tabla de referencia las publicadas por el Centro Nacional para Estadísticas de Salud de Estados Unidos de Norte América²⁶.

Las concentraciones en el suero de IgG, IgA e IgM se midieron mediante inmunodifusión radial de acuerdo al método de Mancini, utilizando placas comerciales (laboratorio Kallestad USA)²⁷.

Las concentraciones de fenitoína en el suero se midieron mediante una técnica de inmunoanálisis enzimático homogéneo (Emit R, AED R, Syva) (Elisa). La lectura se efectuó en un espectrofotómetro Gilford Stazar III. Se preparó una curva estándar utilizando calibradores Emit R, AED R, que contienen concentraciones entre 0 y 30 microgramos por ml del fármaco⁶⁻⁷.

Se compararon los resultados obtenidos del grupo control y del grupo completo de pacientes. Estos últimos se separaron según el tiempo de uso de la fenitoína y las concentraciones séricas del medicamento. Los valores ordenados de acuerdo a estos criterios se compararon con el grupo control.

Los análisis estadísticos se realizaron mediante la prueba de t de student para muestras independientes y de chi cuadrado para comparar frecuencias agrupadas en clases independientes entre sí.

Las concentraciones de IgA se compararon con el grupo control y con los de una tabla de referencia nacional que los ordena de acuerdo a la edad²⁹. Se consideraron valores deficitarios de inmunoglobulina A, los menores que el promedio, menos una desviación estándar para la edad del niño, según la citada tabla de referencia y para el grupo control estudiado.

RESULTADOS

El grupo control y el de pacientes en tratamiento con fenitoína fueron comparables en edad, sexo y estado nutritivo.

Los pacientes presentaban cifras menores que los controles, con diferencias estadísticamente significativas, en IgM e IgA. IgM (mg/dl) pacientes 155 ± 58 , controles 217 ± 105 . $p < 0.01$. IgA (mg/dl) pacientes 153 ± 89 , controles 236 ± 128 . $p < 0.01$. No se encontraron diferencias entre estos dos grupos para IgG.

De los niños en tratamiento, en dieciséis éste duraba un año o menos y en diecisiete, más de un año. Al medir las concentraciones séricas de fenitoína, pudimos observar que once niños tenían niveles considerados terapéuticos, entre 10 y 20 $\mu\text{g/ml}$ y veintidós presentaban niveles subterapéuticos, inferiores a 10 $\mu\text{g/ml}$ ³⁻⁴⁻⁵. A estos niños no se les había hecho antes esta medición.

En la Tabla 1 se muestra que los menores niveles de IgM ocurrieron tanto en los pacientes con más, como los con menos de un año de tratamiento. En cambio, para IgA se establecieron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo control y el que recibía fenitoína por más de un año. Tanto para IgM como para IgA, ambos subgrupos (un año o menos y más de un año de tratamiento) no difirieron entre sí.

En la Tabla 2 podemos apreciar que los menores niveles de IgM e IgA de los pacientes tratados con fenitoína, fueron independientes de los niveles séricos de la droga. Tanto para IgM como para IgA no se establecieron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos con niveles terapéuticos y subterapéuticos del medicamento.

Al analizar los valores de IgM e IgA se pudo observar que para el caso de IgM los niveles individuales del grupo en tratamiento eran menores que los de los controles, pero estaban

Tabla 1.
Concentraciones séricas de IgM e IgA en Pacientes y controles según tiempo de tratamiento.

	Grupo Control n = 33	p ₁	Grupo Pacientes ≤ 1 año tratam. n = 16	p ₂	Grupo Pacientes > 1 año tratam. n = 17	p ₃
IgM	217 ± 105	<0,02	152 ± 51	NS	159 ± 65	<0,05
IgA	236 ± 123	NS	175 ± 90	NS	130 ± 32	<0,01

p₁ : Controles vs pacientes ≤ 1 año tratamiento.

p₂ : Pacientes ≤ 1 año tratamiento vs pacientes > 1 año tratamiento.

p₃ : Controles vs pacientes > 1 año tratamiento.

Tabla 2.
Concentraciones séricas de IgM e IgA. Controles y Pacientes según concentraciones séricas de Fenitoína

	Grupo Control n = 33	p ₁	Grupo pacientes Niveles terap. n = 11	p ₂	Grupo Pacientes Niveles subterap. n = 22	p ₃
IgM	217 ± 105	<0.05	145 ± 58	NS	161 ± 62	<0.05
IgA	236 ± 128	<0.05	144 ± 82	NS	158 ± 43	<0.05

p₁ : Controles vs pacientes niveles terapéuticos.

p₂ : Pacientes niveles terapéuticos vs pacientes niveles subterapéuticos.

p₃ : Controles vs pacientes niveles subterapéuticos.

dentro de los rangos normales por edad, a diferencia de lo que ocurrió con IgA, en que ocho de los treinta y tres pacientes tenían valores deficientes para la edad, lo que ocurrió en uno solo de los treinta y tres controles (Tabla 3, Figura 1).

Tabla 3.
Concentraciones séricas de IgA.
Pacientes en tratamiento con Fenitoína

A) Con Déficit de IgA

Edad (años)	Sexo	IgA (mgr/dl)	Tiempo de Tratamiento (meses)
10	F	33	9
11	F	85	12
5	M	37	18
13	M	20	24
8	F	90	24
8	F	55	36
12	M	65	48
14	M	22	60

B) CON IgA NORMAL

13	M	125	1
4	F	120	1
8	F	125	1
8	F	200	1
12	M	275	1
12	M	275	1
12	M	230	1
9	F	420	2
14	F	175	2
11	M	140	2
7	M	125	4
10	F	110	6
14	F	125	6
10	M	240	6
4	M	90	7
11	M	270	8
7	M	125	18
12	M	210	18
13	F	140	24
10	M	160	24
11	M	230	24
13	F	285	24
13	M	120	30
13	M	160	96
9	F	110	108

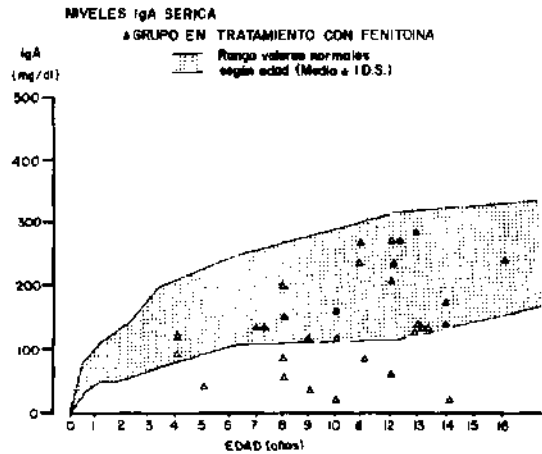


Figura 1.
Distribución individual de las concentraciones séricas de IgA en treinta y tres niños epilépticos tratados con fenitoína.

De los 8 pacientes en tratamiento con fenitoína y déficit de IgA, dos usaban el fármaco por un año o menos y 6 por más de 1 año (Tabla 3). Tres de estos ocho pacientes tenían niveles terapéuticos del fármaco, en los restantes estos eran subterapéuticos. Al comparar los valores de IgG e IgM entre los pacientes con déficit de IgA y los que tenían IgA normal no se establecieron diferencias estadísticamente significativas, lo mismo ocurrió al efectuar el cálculo de chi cuadrado entre estos 2 grupos según el tiempo de tratamiento ($\chi^2 > 005 < 010$) y de acuerdo a los niveles séricos de fenitoína.

Seis de los 33 pacientes epilépticos estudiados, presentaban antecedentes confiables de patología previa a la primera crisis convulsiva, capaces de originar una lesión neurológica. Dos habían sufrido meningitis purulenta en el período de lactante, tres asfixia perinatal y un escolar, un púrpura de Schonlein Henoch que en su evolución tuvo una vasculitis del sistema nervioso central, con crisis convulsivas. De estos 6 casos de

epilepsia secundaria, sólo en uno se detectó déficit de IgA.

DISCUSION

En 33 pacientes, niños y adolescentes portadores de epilepsia tratados con fenitoína como único anticonvulsivante, encontramos concentraciones menores de IgM ($p < 0.01$) e IgA ($p < 0.001$), que en un grupo control comparable.

Estos hallazgos confirman la mayor incidencia de déficit de IgA en pacientes epilépticos en tratamiento con fenitoína¹⁵⁻²¹. Sin embargo, sólo este trabajo y otro publicado recientemente²¹, han podido establecer una relación entre estos menores niveles de IgA con el uso prolongado del fármaco y su independencia de los niveles séricos de éste. Otros estudios habían establecido que las concentraciones de IgA, bajaban sólo en algunos de los enfermos en tratamiento con este medicamento, después de cuatro o seis meses de empleo¹⁷⁻¹⁸⁻²⁰.

Por otro lado, nuestros resultados, revelaron una disminución estadísticamente significativa de los niveles de IgM en el grupo en tratamiento. Publicaciones previas no comunicaron diferencias para esta inmunoglobulina sérica en epilépticos tratados con esta droga¹⁹. Otros estudios, mostraron diferencias menores respecto a grupos controles, sin establecer su significación estadística¹⁸⁻²¹ y sólo Aarli²⁰ determinó que existía correlación entre la disminución de IgA por el uso de fenitoína y reducción de los niveles de IgM en los primeros meses de tratamiento con posterior elevación de los mismos en casos individuales. Nuestra casuística es mayor que la citada, los menores valores de IgM encontrados por nosotros, aparecieron además como independientes del tiempo de uso del fármaco y sus valores sanguíneos, información que no hemos encontrado descrita previamente en la literatura. En relación a IgG no pudimos determinar diferencias entre el grupo control y el grupo en tratamiento, lo cual es coincidente con la mayoría de las publicaciones previas¹⁵⁻¹⁶⁻¹⁸⁻¹⁹⁻²¹. Sólo un trabajo anterior comunicó disminución significativa de IgG en 22 sujetos que recibían fenitoína. A su vez Aarli describió en algunos casos individuales un descenso inicial de IgG en los primeros meses de tratamiento, con elevación posterior²⁰.

Algunas publicaciones postulan un origen genético en las diferencias de IgA probablemente inducidas por fenitoína. Es así que la deficiencia de IgA ha sido establecida preferentemente en epilépticos, catalogados como constitucionales¹⁹⁻²¹⁻³⁰, incluso estos tienen niveles de IgA

menores a la población general y a epilépticos orgánicos o secundarios antes del inicio del tratamiento²¹. Además se ha demostrado una mayor frecuencia de HLA2 en pacientes epilépticos tratados con fenitoína, que presentaban deficiencia de IgA²²⁻³⁰. Los resultados que obtuvimos apoyan este concepto ya que nuestros pacientes deficitarios de IgA pertenecen mayoritariamente al grupo de epilépticos constitucionales.

Un aspecto que puede ser necesario precisar en el futuro, es el de los riesgos que presentan los pacientes tratados con fenitoína, que desarrollan alteraciones inmunológicas para establecer recomendaciones de manejo y evaluación, ya que dos trabajos previos comunicaron que pacientes epilépticos, en tratamiento con fenitoína y con déficit de IgA, presentaban mayor frecuencia de enfermedades concomitantes que los controles sanos o epilépticos en tratamiento con el mismo fármaco e IgA normal, tales como infecciones recurrentes, principalmente respiratorias, eczema, asma, colitis ulcerosa, diarrea idiopática¹⁹⁻³⁰.

RESUMEN

Se estudiaron los niveles séricos de inmunoglobulinas de 33 niños, y adolescentes epilépticos tratados con fenitoína como único anticonvulsivante. Comparados con los controles normales, pareados, los pacientes presentaron menores niveles de IgA e IgM. (IgA pacientes: 153 ± 89 vs controles: 236 ± 128 mg/dl, $p < 0,01$) (IgM 155 ± 58 vs 217 ± 105 mg/dl, $p < 0,01$). De acuerdo con la edad, ocho niños tratados con fenitoína, presentaron niveles muy bajos de IgA, mientras que los 25 restantes, tuvieron valores dentro del rango normal. Estos niveles bajos de IgA estuvieron correlacionados con una duración del tratamiento mayor de 1 año, pero no con las concentraciones sanguíneas de fenitoína. Diferente fue lo observado para IgM, ya que la mayoría de los pacientes tuvo niveles algo disminuidos, pero ninguno francamente bajo. Esta menor concentración de IgM no tuvo relación ni con los niveles séricos de fenitoína ni con la duración del tratamiento. Los valores de IgG fueron similares en pacientes y controles.

El tratamiento con fenitoína en niños epilépticos, puede inducir cambios en los niveles de IgM y A, probablemente a través de mecanismos patogénicos diferentes, que podrían tener importancia clínica.

REFERENCIAS

- ¹ Pency J., Newmark M.: The use of antiepileptics drugs. Ann. Intern. Med. 80: 207, 1979.

- 2 Woodbury D., Fingl E.: Drugs effective in the therapy of epilepsies in Goddman L., Gilman A. The pharmacological basic of therapeutics, Sixth Edition. New York 1980, Mac Millan Pag. 452-456.
- 3 Kuit H., Kiffin J.: Usefulness of blood levels of antiepileptic drugs. Arch. Neurol. 21: 283, 1974.
- 4 Marks V.: Clinical monitoring of therapeutic drugs. Ann. Clin. Biochem. 16: 267, 1979.
- 5 Lund L.: Anticonvulsant effect of diphenylhydantoin relative to plasma levels. Arch. Neurol. 31: 289, 1974.
- 6 Pippenger C.: Therapeutic drug monitoring an overview therapeutic drug monitoring 1: 3, 1979. Raven Press New York, 1979.
- 7 Slighon E.: The analysis of drugs in blood, bile and tissue with an indirect homogeneous enzyme immunoassay. J. Forensic Sci. 23: 292, 1978.
- 8 Reynolds E.: Chronic antiepileptic toxicity. A review. Epilepsia 16: 319, 1975.
- 9 Josephs S., Rothman S., Buckley R.: Phenytoin hypersensitivity. J. Allergy Clin. Immunol. 66: 166, 1980.
- 10 Charleswarth E.: Phenytoin induced pseudolymphoma syndrome. An immunologic study. Arch. Dermat. 113: 477, 1977.
- 11 Anthony J.: Malignant lymphoma associated with hydantoin drugs. Arch. Neurol. 22: 450, 1970.
- 12 Russel A.: Drug induced autoimmune disease. Clin. Immunol. Allergy 1: 57, 1981.
- 13 Singen B., Firshman L., Hanson V.: Antinuclear antibodies and lupus like syndrome in children receiving anticonvulsants. Pediatrics 57: 529, 1976.
- 14 Alarcón-Segovia D., Palacios R.: Differences in immunoregulatory T cells circuits between diphenylhydantoin related and spontaneously occurring systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 24: 1080, 1981.
- 15 Sorrel T., Forbes I., Burness F., Richbieth R.: Depression of immunological function in patients treated with phenytoin sodium. Lancet 11: 1233, 1971.
- 16 Grob P., Harold G.: Immunological abnormalities and hydantoin. Br. Med. J. 2: 561, 1972.
- 17 Seager J., Wilson J., Jamison D., Hayward A.: IgA deficiency, epilepsy and phenytoin treatment. Lancet 11: 632, 1975.
- 18 Aarli J.: Drug induced IgA deficiency in epileptic patients. Arch. Neurol. 33: 296, 1976.
- 19 Fontana A., Sautter R., Grob P., Joller H.: IgA deficiency, epilepsy. Lancet 11: 228, 1976.
- 20 Aarli J.: Changes in serum immunoglobulin levels during phenytoin treatment of epilepsy. Arch. Neurol. Scand. 54: 423, 1976.
- 21 Bardana E., Gaboural J., Davies G., Craig S.: Effect of phenytoin on man's immunity. Am. J. Med. 74: 289, 1983.
- 22 Shakir R., Behan P., Dick H., Lambie G.: Metabolism of IgA, lymphocyte function and HLA antigen in patients on anticonvulsants. J. Neurol. Neurosurg, Psychiatry 41: 307, 1978.
- 23 Wilske K., Shalit E., Wilkens R.: Findings suggestive of systemic lupus erythematosus in subjects on chronic anticonvulsant therapy. Arthritis Rheum 8: 260, 1965.
- 24 Alarcón-Segovia D., Fishbein E., Reyez P., Dies H., Shwabsky S.: Antinuclear antibodies in patients on anticonvulsant therapy. Clin. Exp. Immunol. 12: 89, 1972.
- 25 Gastaut H.: Clasificación de las crisis epilépticas en Gastaut H. Epilepsias Ed. 5, Buenos Aires 1977. Editorial Universitaria Buenos Aires, pp. 106-112.
- 26 Hamill P.: Physical growth National Center for Health. Statistics percentiles. Am. J. Clin. Nutr. 32: 607, 1977.
- 27 Mancini G., Carbonara A., Hereman J.: Determination of serum proteins by radial immunodiffusion. Immunochemistry 2: 235, 1965.
- 28 Ugarte J.: Análisis de resultados cuantitativos en Ugarte J., Bases estadísticas de la investigación médica. Ira. Ed. Editorial Universidad Católica de Chile. Santiago, 1966; pp. 111-121.
- 29 Departamento de Inmunología. Instituto de Salud Pública de Chile: Valores normales de inmunoglobulinas séricas y complemento en la población chilena. Boletín de Vigilancia de Enfermedades Transmisibles y Zoonosis. Ministerior de Salud Pública de Chile 12: 5, 1977.
- 30 Fontana A., Joller H., Skavril F., Grob P.: Immunological abnormalities and HLA antigen frequencies in IgA deficient patients with epilepsy. J. Neurol. Neurosurg Psychiatry 41: 598, 1978.