

Lesión hepática severa inducida por carbamazepina asociado a necrosis epidérmica tóxica. Reporte de un caso.

Severe hepatic injury induced by carbamazepine associated with toxic epidermal necrolysis. Report of a case.

Wilson R. Marrugo B¹, Rolando J. Ortega Q²

Resumen

La necrosis epidérmica toxica y el síndrome de Stevens- johnson son trastornos raros y mortales, caracterizado por una lesión severa de la piel y mucosa. Estos trastornos son una misma condición, se diferencia por el grado de afección de la superficie corporal total. La reacción de hipersensibilidad de los fármacos es la etiología más frecuente de estas dos entidades; por otro lado, el hígado es también una diana de las lesiones causadas por medicamentos, pudiendo conducir hasta una hepatitis severa y hasta en peor de los casos falla hepática aguda, llevando a ictericia, encefalopatía y coagulopatía. El presente caso es un paciente que sufre un trauma craneoencefálico con presencia de hematoma subdural, días después inicia el consumo de carbamazepina como profilaxis anticonvulsivante y acetaminofén para el dolor, generando lesión en piel que comprometían más de un 30% de la superficie corporal, lesión hepática severa con elevación marcada de transaminasas y encefalopatía, que bien podría corresponder al hematoma subdural o a la lesión hepática; esto genero gran interés.

Palabras clave:

Necrosis epidérmica toxica, Carbamazepina, Encefalopatía

Abstract

Toxic epidermal necrolysis and Stevens Johnson syndrome are rare and fatal disorders, characterized by severe skin and mucosal injury. These disorders are the same condition, it is differentiated by the degree of affection of the total body surface. The hypersensitivity reaction of drugs is the most frequent etiology of these two entities; On the other hand, the liver is also a target of lesions caused by medications, which can lead to severe hepatitis and even worse acute liver failure, leading to jaundice, encephalopathy and coagulopathy. The present case is a patient suffering a head trauma with the presence of subdural hematoma, days after the start of consumption of carbamazepine as anticonvulsant prophylaxis and acetaminophen for pain, generating skin lesion that compromised more than 30% of the body surface, injury severe hepatic disease with marked elevation of transaminases and encephalopathy, which could well correspond to subdural hematoma or hepatic damage; This generated great interest.

Keywords:

Toxic epidermal necrolysis, Carbamazepine, Encephalopathy

¹ Residente de Tercer Año de Medicina Interna. Universidad Libre Seccional Barranquilla, wilsonmarrugo@hotmail.com

² Internista, Gastroenterólogo, Hepatólogo. Director División Hepatología y Director Adjunto División Gastroenterología. Clínica General del Norte, Barranquilla.

I. INTRODUCCION

La necrólisis epidérmica tóxica (NET) y Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) son trastornos poco comunes, pero graves y potencialmente mortales; caracterizadas por una amplia necrosis epidérmica y afección de las mucosas, que resulta en la separación de la capa subepidérmica con pérdida del tejido (1). Esta condición dermato-bullosa presenta un componente inmunológico severo con una elevada morbimortalidad (2). Su clasificación implica el área de superficie corporal afectada, propuesta realizada en 1993 por un panel internacional de expertos donde consideraron el SSJ como pérdida epidérmica que afecta menos del 10% de la superficie corporal total, mientras que la NET implica mayor al 30%. (3).

La NET tiene una incidencia estimada de 0,4 a 1,9 por millón de personas al año en todo el mundo, por otra parte el SSJ tiene una incidencia anual de 1,2 a 6 por millón de personas. En particular los pacientes que tienen infección por VIH tienen mil veces más riesgo de presentarlo que la población general, estimándose una tasa de incidencia de 1 en 1000 personas. Esta entidad se produce en todos los grupos de edad con mayor frecuencia en mujeres y personas ancianas (4).

Las reacciones a los medicamentos son responsables de 80% a 95% de ambos trastornos, como resultado de una reacción de hipersensibilidad al fármaco; de los cuales los más asociados se incluyen los anticonvulsivantes como la carbamazepina, fenitoina y fenobarbital, presentando las manifestaciones usualmente dentro de las primeras 8 semanas posteriores a la ingesta (5).

Dentro de las características clínicas la fase prodrómica de estas dos afecciones con frecuencia consiste en síntomas similares a la gripe, incluyendo fiebre, tos, mialgias, artralgias y malestar general, que pueden durar desde un día hasta dos semanas, esto es seguido por la aparición de lesiones de la piel, sobre todo en el tronco y la cara, pero también puede ocurrir en el cuello y las extremidades proximales; en casi el 90% de los pacientes, hay una implicación de las mucosas (6).

Por otro lado, el hígado es un órgano que se afecta por múltiples causas, como lo son patologías infecciosas, autoinmunes, toxico-medicamentosa, entre otras; siendo esta última, una situación no tan usual. La Lesión hepática por fármacos es causada por incontables medicamentos, con una incidencia de 1 por cada 10,000 a 100.000 personas (7); sin embargo, se encuentra dentro de las causas más frecuentes de muerte por falla hepática aguda; el acetaminofén por sí solo representa la mitad de estos casos en una gran cantidad de países; así como también, los anticonvulsivantes se encuentran dentro de los primeros lugares de esta patología(8); siendo estos últimos también responsable de muchos de los casos de necrolisis epidérmica toxica.

Se presenta un caso de un paciente con hepatotoxicidad severa y necrolisis epidérmica toxica por carbamazepina exacerbado por el consumo de acetaminofén, asociado a evento traumático encefálico con posterior hematoma subdural; lo que generó gran interés.

II. CASO CLINICO

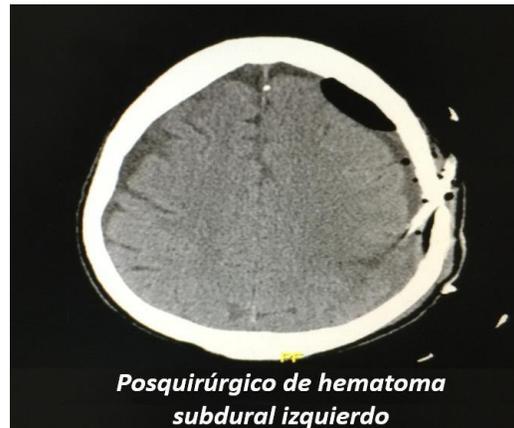
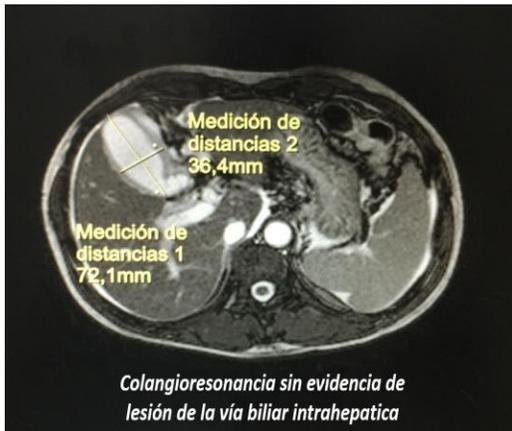
Paciente masculino 52 años de edad, previamente sano, quien recibe trauma cráneo encefálico contundente en región frontal derecha, con posterior disartria, somnolencia, lenguaje incoherente, en tomografía de cráneo simple se evidencia hematoma subdural sin indicación quirúrgica dando alta médica. Acude a control con neurocirugía días después, quien inicia profilaxis anticonvulsivante con carbamazepina 200 mg vía oral cada 12 horas. Dos semanas después, presenta síntomas inespecíficos con fiebre, artralgias y mialgias, interpretados como infección por Zika, autoformuladose acetaminofén. Posteriormente a las cuatro semanas de iniciado carbamazepina, presenta dolor en hipocondrio derecho, ictericia y lesiones descamativas en piel, acudiendo a institución médica donde realizan los siguientes laboratorios: tp 19 Seg, tpt 47 Seg, bilirrubina total 17, bilirrubina directa 11,2, indirecta 6,0 mg/dl, fosfatasa alcalina 380 u/l, got 3263 u/l, gpt 2560 u/l, ecografía abdominal vesícula biliar con paredes aumentadas de tamaño con calculo en su interior de 5.2 mm.

Ingresa al servicio de urgencias icterico, con hepatomegalia, dolor en hipocondrio derecho, disartrico, desorientado, con esfacelación en piel generalizada incluida palmas y planta, sin compromiso de mucosas. Con laboratorios de ingreso institucionales que evidencia got 2950 u/l gpt 2437 u/l ggt 898 fosfatasa alcalina 898 bilirrubina total 17,5 directa 14,3 indirecta 3,2 tp 14 tpt 54 inr 1,39 albumina 3,45. Es valorado por el servicio de cirugía general quien ordena CPRE, la cual muestran colédoco de 3mm, e interrogan colangitis esclerosante y colocan prótesis biliar. Valorado por gastroenterología quienes ordenan estudios inmunológicos, metabólicos y virales los cuales resultaron negativos; ecografía doppler portal sin signos de hipertensión portal, pero con hepatoesplenomegalia.

Fue valorado por hepatología considerando hepatitis toxica colestasica severa por carbamazepina y acetaminofén y necrosis epidérmica toxica, por la elevación de transaminasas, el consumo previo de carbamazepina y acetaminofén y las lesiones en piel que comprometían más del 30% de la superficie corporal, ordenando retiro de carbamazepina e inicia manejo médico, además realización prioritaria de colangiorensonancia con la cual no se evidencio compromiso de la vía biliar intrahepatica que sugiera colangitis esclerosante, y tomografía de cráneo simple que mostro hematoma subdural subagudo. Paciente quien en su estancia hospitalaria presenta mejoría notable de hepatopatía, sin embargo, persistía con alteración de la esfera mental, por lo que el servicio de neurocirugía decide realizar drenaje de hematoma.

Semanas posteriores retiran prótesis biliar. Con todo lo anterior paciente presento mejoría clínica de su cuadro, con disminución de aminotransferasas, bilirrubinas, mejoría de la esfera mental y mejoría de lesiones cutáneas, GGT permaneció elevada.

(1) Estudios de imagen representativos y fotografías del paciente



Colangiografía magnética sin evidencia de lesión biliar intrahepática y tomografía de cráneo posquirúrgico de hematoma subdural izquierdo



Fotografías del paciente en fase resolutive de la necrosis epidérmica toxica

IV. DISCUSIÓN

La lesión hepática inducida por drogas es una complicación potencial de innumerables medicamentos (9). Casi 1000 fármacos han sido responsable de daño hepática, mucho de ellos incluso llevando a un curso severo como es la falla hepática aguda. Las drogas que pueden causar lesión hepática pueden ser intrínsecas, las cuales son relacionadas con la dosis del fármaco, siendo estas predecibles e idiosincrásicas que no guardan relación con la dosis ni el tiempo de ingesta del medicamento; siendo difícil predecir el daño hepático (10). La lesión hepática de los fármacos antiepilépticos es variable, e incluye mecanismo inmunomediado, citotoxicidad directa o reacciones idiosincrásicas.

Los fármacos antiepilépticos fueron introducidos desde 1857 con el bromuro de potasio, luego fenobarbital en 1912, fenitoina en 1938 y posteriormente carbamazepina en 1950, entre otros (9). Desde 1960 se han demostrado efectos adversos de la carbamazepina (11). Se han visto diversas formas de alteración hepática con su uso; por un lado se evidencia elevación de la gamaglutamil transpeptidasa (GGT) y de la fosfatasa alcalina (FA); en un análisis retrospectivo se encontró elevación en un 64% y 14% de GGT y FA respectivamente dado por sus propiedades de inducción enzimática (12); por otro lado la elevación de las aminotransferasas se ven afectadas en un 22% de los paciente en forma asintomática (13); presentándose en su forma sintomática como una forma o como parte de una reacción de hipersensibilidad generalizada.

Los estudios han mostrado que de todas las reacciones adversas de la carbamazepina el hígado se ve comprometido en el 10%; y aquellas reacciones adversas de hipersensibilidad hay compromiso hepático en un 47% (11), siendo esta forma la más frecuente en presentación dentro de las manifestaciones clínicas (13), que incluso puede llegar a formas severa como Síndrome de Steven-Johnson y Necrosis Epidérmica Tóxica (14). No hay una obvia relación entre la dosis o los niveles séricos de carbamazepina, siendo el tiempo de inicio de los síntomas de hepatotoxicidad de 4 semanas, con un rango entre 1 – 16 semanas, las manifestaciones bioquímicas son variables, cerca del 30% de los casos presenta un patrón colestásico con elevación de la FA y la GGT, 50% presentan un patrón mixto, presentando además aumento de las aminotransferasas, mientras que el resto tiene un patrón netamente hepatocelular (11).

La carbamazepina se metaboliza principalmente por el citocromo p450 a través de la epoxidación, hidroxilación y conjugación. El metabolito más importante es el 11-carbamazepina epóxido que es el farmacológicamente activo y el más implicado en la hepatotoxicidad, dando como resultado disfunción mitocondrial, estrés oxidativo y supresión de la expresión del glutatión (9); siendo este último el mecanismo de eliminación del metabolito tóxico (NAPQI) del acetaminofén.

El presente caso requirió la intervención de diferentes especialidades médicas, así como manejo en la unidad de terapia intensiva, dado que era un paciente sin antecedentes de importancia quien sufre traumatismo craneoencefálico presentando posteriormente cierto grado de encefalopatía, dado por hematoma subdural sin indicación quirúrgica, sin embargo fue iniciada carbamazepina profiláctica para evitar evento convulsivo, dos semanas posterior presenta sintomatología interpretada como zica, la cual puede estar explicada por la fase prodrómica del SSJ y la NET, por lo que se autoformula acetaminofén con ingesta concomitante con el anticonvulsivante.

El acetaminofén es la causa más frecuente de falla hepática en muchos países (15), proximadamente el 85% al 90% del acetaminofén se conjuga principalmente por glucoronización y en menor medida

por sulfuración, el resto experimenta N- hidroxilación medida por las enzimas del citocromo p-450, la más importante el citocromo P-450E1 para formar N-acetil- p-benzoquinoneimina (NAPQI), un metabolito muy reactivo. Este metabolito puede volverse inofensivo mediante la unión al glutatión, una reacción catalizada por la glutatión-S-transferasa, formando cisteína y mercaptano que no son tóxicos, excretados por la orina; sin embargo en condiciones en que el NAPQI supere la disponibilidad de glutatión este se une covalentemente a las proteínas de los hepatocitos iniciando la lesión y necrosis hepática (16); y como hemos dicho el metabolito más importante en relación a lesión hepática inducida por carbamazepina es el 11-carbamazepina epóxido que resulta en la supresión del glutatión, por lo que, de esta forma el acetaminofén que es metabolizado a NAPQI no se elimina y se une posteriormente a las proteína produciendo injuria hepática.

Dos semanas después de iniciado el acetaminofén empiezan ampollas y descamación de la piel, asociada a ictericia y encefalopatía; en los laboratorios se evidencia elevación marcada de transaminasas, hiperbilirrubinemia de predominio directo y prolongación de tiempos de coagulación, evidenciando daño y compromiso hepatocelular severo y entrando en la definición de falla hepática aguda dado por un INR mayor a 1.5 segundos extrahospitalario (15), pero que los realizados en nuestro servicio no se presentó tal prolongación. En todo este tipo de manifestaciones, piel y sistémica nos hizo sospechar de un síndrome de DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms); sin embargo no cumplía todos los criterios (17).

Por otro lado el paciente se encontraba encefalopático, que bien podía estar explicado por el hematoma subdural, sin embargo la alteración del sensorio era predominantemente dada por desorientación en espacio, persona y tiempo, la fuerza muscular se encontraba conservada, no habían focalizaciones, datos que iba en contra de que la lesión traumática era la causa de la encefalopatía; o bien podía ser producto de una encefalopatía hepática tipo A con una clasificación de West-Haven grado II que generalmente no produce focalización neurológica (18); pero llamaba la atención la ausencia de asterixis al examen físico y la mejoría de encefalopatía posterior a la intervención neuroquirúrgica; datos que irían en contra de su cuadro sea de origen hepático.

Con la evaluación de este caso debemos evidenciar que cada paciente debe estar enfocado de una forma individual, y que muchos de nuestros pacientes representan un gran reto diagnóstico y por supuesto terapéutico; en este caso la identificación del agente causal que fue la carbamazepina, y por su puesto su pronta retirada garantizó una evolución satisfactoria en nuestro paciente.

V. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hsu D, Brieve J, et al. Morbidity and Mortality of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *Journal of Investigative Dermatology*. 2016;136:1387-1397.
2. Kohanim S, Palioura S, et al. Steven Johnson Síndrome/Toxic Epidermal Necrolysis – A Comprehensive Review and Guide to Therapy. *The Ocular Surface*. 2016; 14:1
3. Bastuji-Garin S, Berthold R, et al. Clinical Classification of Cases of Toxic Epidermal Necrolysis, Stevens-Johnson Syndrome, and Erythema Multiforme. *Archives of Dermatology*. 1992;129
4. Schwartz R, McDonough P, et al. Toxic Epidermal Necrolysis. *American Academy of Dermatology*. 2016;69:173
5. Mockenhaupt M, Viboud C, et al. Stevens–Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: Assessment of Medication Risks with Emphasis on Recently Marketed Drugs. The EuroSCAR-Study. *Journal of Investigative Dermatology*. 2008;128:35-44

6. Mukasa Y, Craven N. Management of Toxic Epidermal Necrolysis and Related Syndromes. *Postgraduate Medical Journal*. 2008;84:60-65
7. Holt M, Ju C. Drug-induced liver injury. *Handbook Experimental Pharmacology*. 2010;196:3-27.
8. Yuan L, Kaplowitz N. Mechanisms of Drug-Induced Liver Injury. *Clinics in Liver Disease*. 2013; 17:507-518
9. Au J, Pockros P. Drug-Induced Liver Injury from Antiepileptic Drugs. *Clinics in Liver Disease*. 2013; 17:687-697.
10. Bover T, Manns M. Acute liver failure. *Zakim & Boyer's Hepatology: A textbook of liver disease*. 6^a Edition. Elsevier, 2012.
11. Pirmohamed M, Leeder J. Anticonvulsivant Agents. *Drug-Induced Liver Disease*. 3^o Edition. Elsevier, 2013.
12. Stricker BHC. *Drug-Induced Hepatic Injury*. Amsterdam. Elsevier Science Publishers. 1992.
13. Pellock JM. Carbamazepine Side Effects in Children and Adults. *Epilepsia* 1987; 28:S64-70.
14. Ye Y, Yu-Hor B, Park H. Hypersensitivity Antiepileptic Drug. *Immunology and Allergy Clinics of North America*. 2014; 633-643.
15. Bernal W, Wendon J. Acute Liver Failure. *The New England Journal of Medicine*. 2013;369:2525-34
16. Bunchorntavakul C, Rajender K. Acetaminophen-related Hepatotoxicity. *Clinics in Liver Disease*. 2013;17:587-607
17. Cacoub P, Musette P, et al. The DRESS Syndrome: A Literature Review. *The American Journal of Medicine*. 2011;124:588-597
18. Patrick P, James N. Clinical and Neurologic Manifestation of Minimal Hepatic Encephalopathy and Overt Hepatic Encephalopathy. *Clinics in Liver Disease*. 2015;19:461-472