

¹ Servicio de Clínica Médica. Hospital Italiano de Buenos Aires.

² Servicio de Terapia Intensiva de Adultos. Hospital Italiano de Buenos Aires.

*Caso presentado en el XXII Congreso Argentino de Terapia Intensiva 2012.

AUTOR PARA CORRESPONDENCIA

Med. Alejandro Rey.
Secretaría de Clínica Médica.
Hospital Italiano de Buenos Aires.
Gascón 450, 1181 CABA. Argentina.
Tel/Fax: (054-11) 4958-5560.
E-mail: alejandro.rey@hospitalitaliano.org.ar

MENINGOENCEFALITIS ASÉPTICA, TOXICODERMIA Y HEPATOTOXICIDAD SECUNDARIA A HIPERSENSIBILIDAD POR LAMOTRIGINA. REPORTE DE UN CASO CLÍNICO*

ASEPTIC MENINGOENCEFALITIS, SKIN AND LIVER TOXICITY SECONDARY TO HIPERSENSITIVITY SYNDROME INDUCED BY LAMOTRIGINE. A CASE REPORT

¹Rey A, ²Rodríguez AC, ²Gastaldi PA, ²Sinner JF, ²Giannasi SE, ²San Román JE.

RESUMEN

La lamotrigina es un agente anticonvulsivante utilizado para el tratamiento de la epilepsia y como estabilizador del ánimo en el trastorno bipolar. Su mecanismo de acción estaría relacionado con la inhibición de los canales de sodio y calcio en las neuronas pre y post-sinápticas, estabilizando la membrana de las mismas. Entre los efectos adversos descritos, la meningitis aséptica resulta excepcional, habiendo sido reportados por la FDA 40 casos en Estados Unidos entre 1994 y 2009. En el presente reporte se describe el caso de una mujer de 38 años con diagnóstico de trastorno bipolar, que desarrolló meningoencefalitis aséptica, toxicodermia y hepatitis a los 30 días de iniciar tratamiento con lamotrigina a bajas dosis. Luego de la suspensión de la medicación presentó mejoría paulatina hasta la recuperación *ad integrum*.

PALABRAS CLAVE Meningitis aséptica, meningoencefalitis, lamotrigina, toxicodermia, hepatotoxicidad, hipersensibilidad.

ABSTRACT

INTRODUCTION Lamotrigine is an anticonvulsant agent prescribed for epilepsy and bipolar disorder. The mechanism of action might be related to the inhibition of sodium and calcium channels in the pre and post-synaptic neurons, stabilizing the neuronal membrane. Among the secondary effects described, aseptic meningitis is extremely rare, being reported by the FDA 40 cases in the U.S. between 1994 and 2009. We report a case of a 38-year-old woman with bipolar disorder, who developed aseptic meningoencephalitis, hepatitis and skin toxicity within 30 days of initiating lamotrigine at low doses. Recovery *ad integrum* was established after discontinuation of medication.

KEY WORDS: Aseptic meningitis, meningoencephalitis, lamotrigine, skin toxicity, liver toxicity, hypersensitivity.

Introducción

La meningitis aséptica secundaria a drogas (MASD) es una entidad poco frecuente caracterizada por hallazgos clínicos y de laboratorio compatibles con inflamación de las meninges, con cultivos estériles de líquido cefalorraquídeo (1,2). Su presentación clínica no difiere de otras causas de meningitis aséptica y su diagnóstico resulta de la exclusión de agentes infecciosos y causas no infecciosas, junto a la demostración de asociación temporal entre el consumo de la droga y el inicio de los síntomas (3,4). La recurrencia de los signos y síntomas frente a la re-exposición al fármaco permite confirmar la etiología

causal, aunque esto resulta extremadamente infrecuente en la práctica diaria (5).

Los antiinflamatorios no esteroideos, los antibióticos, la inmunoglobulina intravenosa y los anticuerpos monoclonales OKT3 (anticuerpo monoclonal de origen murino dirigido contra el complejo CD3 de los linfocitos T humano) han sido identificados como los más frecuentemente asociados a MASD, aunque su incidencia no es conocida (4-6). Existen casos descritos de meningitis aséptica por lamotrigina, habiendo sido repor-

tados por la FDA (Food and Drug Administration) 40 casos en Estados Unidos entre 1994 y 2009 (7).

En el presente reporte se describe el caso de una mujer de 38 años que desarrolló meningoencefalitis aséptica y hepatitis a los 30 días de iniciar tratamiento con lamotrigina a bajas dosis.

Caso Clínico

Paciente de sexo femenino de 38 años de edad, trabajadora de la salud, que consulta a guardia por odinofagia, fiebre y rash eritematopapuloso en cara anterior de miembros superiores, 30 días posteriores al inicio de tratamiento con lamotrigina a bajas dosis (25 mg/día sin aumento posterior de la misma), venlafaxina, trifluoperazina y clonazepam por diagnóstico de trastorno bipolar con intento de suicidio. Recibe tratamiento con antihistamínicos en forma ambulatoria, evolucionando a los 7 días con progresión del rash, fiebre y excitación psicomotriz, por lo cual es traída nuevamente a nuestro centro.

Al examen físico de ingreso se constata paciente confusa, excitada, agresiva, febril, con erupción eritematopapulosa extendida a cuero cabelludo, tronco y extremidades y rigidez nuchal sin signos de focalidad neurológica (Figura 1). En laboratorio de guardia se constata alteración del hepatograma y leucocitosis (Tabla 1).

Por riesgo de lesiones contra sí misma o terceros, se decide sedación e intubación orotraqueal con asistencia respiratoria mecánica. Se realiza tomografía de cerebro que no evidencia lesiones y punción lumbar de la cual se obtiene líquido cefalorraquídeo con características inflamatorias (Tabla 2). Se interpreta cuadro como meningoencefalitis, se suspende medicación habitual, se toman cultivos de sangre y líquido cefalorraquídeo,

Figura 1: Rash eritematopapuloso pruriginoso con compromiso generalizado de la piel.



TABLA 1. VALORES DE LABORATORIO AL INGRESO Y PREVIO AL ALTA

Medición en sangre [valor normal]	Al ingreso	Día 11
Hemoglobina (11,5-16 g/dl)	14,4	12,2
Leucocitos (50.000-10.000/mm ³)	20.800	14.070
% Neutrófilos/Linfocitos/Eosinófilos	62/22/0,18	62/29/0
Creatininemia (mg/dl)	0,62	0,55
Bilirrubina total (0,1-1,4 mg/dl)	1,5	0,6
Bilirrubina directa (0,0-0,04 mg/dl)	0,7	0,1
GOT (10-42 UI/L)	237	42
GPT (10-40 UI/L)	404	81
FAL (31-100 UI/L)	392	12

GOT: transaminasa glutámico-oxalacético; GPT: transaminasa glutámico-pirúvico; FAL: fosfatasa alcalina

TABLA 2. ESTUDIO FÍSICOQUÍMICO Y CITOLÓGICO DE LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO AL INGRESO Y A LAS 24HS

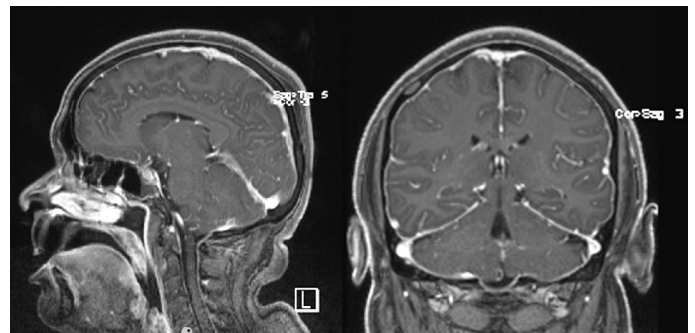
Medición en LCR [valor normal]	Medición al ingreso	Medición a las 24hs
Glucorraquia (40-70mg/dl)	59 (131)*	71 (126)*
Proteinorraquia (15-40mg/dl)	101	50
Leucocitos (0-10/mm ³)	210	75
% Neutrófilos	0	15
% Linfocitos	100	85
Hematíes (/mm ³)	0	0

*Valor de glucemia correspondiente a esa medición

se inicia tratamiento empírico con ceftriaxona, ampicilina, aciclovir y se interna en Unidad de Terapia Intensiva.

Durante la internación se descartan causas infecciosas, neoplásicas y autoinmunes de meningoencefalitis. Se realiza biopsia de piel que informa infiltrado compatible con toxicodermia y resonancia magnética de cerebro que evidencia refuerzo paquí y leptomeníngeo difuso bilateral, con compromiso supra e infratentorial, sin refuerzo o alteración intraparenquimatosa (Figura 2).

Figura 2: resonancia magnética de cerebro con contraste donde se visualiza refuerzo paquí y leptomeníngeo difuso bilateral, con compromiso supra e infratentorial.



A las 72 hs de internación, y ante los resultados negativos tanto infectológicos como serológicos, se decide suspender el tratamiento antibiótico y antiviral. La paciente evoluciona favorablemente, con significativa mejoría clínica y de laboratorio. Se logra extubación satisfactoria a los 8 días sin complicaciones posteriores, otorgándose el alta hospitalaria a los 12 días de la internación, con recuperación *ad integrum*.

Discusión

La meningitis aséptica secundaria a lamotrigina constituye una entidad extremadamente infrecuente cuya presentación habitual descrita en reporte de casos consiste en un cuadro de cefalea, fiebre y síntomas meníngeos que revierten con la suspensión del fármaco (7–13). No han sido informadas reacciones de este tipo en nuestro país. En nuestro caso, la severidad de la presentación del cuadro, con compromiso neurológico y sistémico, obligan a considerarla un síndrome de hipersensibilidad grave con riesgo de vida. Esto es aún más infrecuente, y pese a haber sido descrito con anticomieles aromáticos como la fenitoína (14), no hemos encontrado casos reportados por lamotrigina.

Si bien la paciente recibía al inicio del cuadro otras medicaciones, y a pesar de que todas fueron suspendidas al ingreso a nuestro centro, el compromiso neurológico o sistémico de esta índole no ha sido observado con el uso de las mismas, lo cual nos orienta a considerar a la lamotrigina como agente causal. La reaparición de la signosintomatología luego de reiniciado el fármaco ha sido descrita (8), y hubiera confirmado nuestro diagnóstico presuntivo, pero la gravedad del cuadro clínico obliga a evitar una hipotética re-exposición.

La correlación temporal, la exclusión de otras causas y la reversión de la signosintomatología con la suspensión de la medicación, nos permiten establecer el diagnóstico de meningoencefalitis aséptica por drogas, siendo de importancia fundamental su difusión en el ámbito médico con el objetivo de su detección temprana y tratamiento oportuno.

Referencias

1. Connolly KJ, Hammer SM. The acute aseptic meningitis syndrome. *Infect. Dis. Clin. North Am.* [Internet]. 1990 Dec [cited 2014 Jan 28];4(4):599–622. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2277191>.
2. SASLAW S. Aseptic Meningitis Syndrome. *AMA. Arch. Intern. Med.* [Internet]. American Medical Association; 1960 Jan 1 [cited 2014 Jan 28];105(1):69. Available from: <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=564106>.
3. Moris G, Garcia-Monco JC. The Challenge of Drug-Induced Aseptic Meningitis. *Arch. Intern. Med.* [Internet]. American Medical Association; 1999 Jun 14 [cited 2014 Jan 28];159(11):1185. Available from: <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=485056>.
4. Jolles S, Sewell WA, Leighton C. Drug-induced aseptic meningitis: diagnosis and management. *Drug Saf.* [Internet]. 2000 Mar [cited 2014 Jan 28];22(3):215–26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10738845>.
5. Moreno-Ancillo A, Gil-Adrados A, Jurado-Palomo J. Ibuprofen-Induced Aseptic Meningoencephalitis Confirmed by Drug Challenge [Internet]. *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.* Vol. 21(6). 2011 [cited 2014 Jan 28]. p. 484–7. Available from: <http://www.jiaci.org/issues/vol21issue6/8.pdf>.
6. River Y, Averbuch-Heller L, Weinberger M, Meiner Z, Mevorach D, Schlesinger I, et al. Antibiotic induced meningitis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* [Internet]. 1994 Jun 1 [cited 2014 Jan 28];57(6):705–8. Available from: http://jnnp.bmj.com/content/57/6/705?ijkey=fb51bacc0cb10fcad69ea9735bd081c0950a4e26&keytype=tf_ipsecsha&linkType=ABST&journalCode=jnnp&resid=57/6/705&atom=/bmj/318/7197/1521.1.atom.
7. Research C for DE and. Drug Safety Podcasts - FDA Drug Safety Podcast for Healthcare Professionals: Aseptic meningitis associated with use of Lamictal (lamotrigine) [Internet]. Center for Drug Evaluation and Research; [cited 2014 Jan 28]. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/DrugSafetyPodcasts/ucm223161.htm>.
8. Simms KM, Kortepeter C, Avigan M. Lamotrigine and aseptic meningitis. *Neurology* [Internet]. 2012 Mar 20 [cited 2014 Jan 28];78(12):921–7. Available from: <http://www.neurology.org/content/78/12/921>.
9. Nesseler N, Polard E, Arvieux C, Coquerel N, Michelet C, Tattevin P. Aseptic meningitis associated with lamotrigine: report of two cases. *Eur. J. Neurol.* [Internet]. 2007 Dec [cited 2014 Jan 28];14(12):e3–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18028184>.
10. Lam GM, Edelson DP, Whelan CT. Lamotrigine: an unusual etiology for aseptic meningitis. *Neurologist* [Internet]. 2010 Jan [cited 2014 Jan 28];16(1):35–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20065794>.
11. Lundberg A, Hallberg P. [Meningitis--a very rare adverse effect of lamotrigine treatment]. *Lakartidningen* [Internet]. [cited 2014 Jan 28];107(32-33):1861–2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20873340>.
12. Green MA, Abraham MN, Horn AJ, Yates TE, Egbert M, Sharma A. Lamotrigine-induced aseptic meningitis: a case report. *Int. Clin. Psychopharmacol.* [Internet]. 2009 May [cited 2014 Jan 28];24(3):159–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19357526>.
13. Boot B. Recurrent lamotrigine-induced aseptic meningitis. *Epilepsia* [Internet]. 2009 Apr [cited 2014 Jan 28];50(4):968–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19385984>.
14. Maniyar F, Rooney C, Lily O, Bazaz R. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome presenting as aseptic meningitis. *J. Neurol.* [Internet]. 2009 Jul [cited 2014 Jan 28];256(7):1190–1. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19330481>.