

# **Hiperplasia linfoide cervical por difenilhidantoína.**

**Cervical lymphoid hyperplasia due to phenytoin.**

**Guillen Daniel\*, Arbaiza Daniel\*\*.**

\*Hospital Nacional Cayetano Heredia. Lima, Peru.

\*\*Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Lima, Perú.

## **SUMMARY**

We present the case of a three year old girl who showed two adverse reactions to DPH, one of them a large cervical lymphatic hyperplasia, which responded to discontinuation of the drug. Laboratory test were normal and histological examination showed non specific adenitis. We discuss this unusual case and the importance of the cervical adenopathy differential diagnosis. (*Rev Med Hered 1995; 6(3): 145-147*).

KEY WORDS: Cervical lymphoid hyperplasia, phenytoin.

## **INTRODUCCION**

El tratamiento de la epilepsia, condición patológica prevalente de la niñez, demanda de un conocimiento cabal de las propiedades farmacológicas e indicaciones clínicas de los anticonvulsivantes.

La difenilhidantoína (DPH) es un anticonvulsivante de uso común, con cinética de eliminación no lineal (1,2) que a través de décadas ha probado su efectividad para crisis parciales, crisis tónico clónicas generalizadas y estado epiléptico; sin embargo, como otros fármacos no está exenta de reacciones adversas. El propósito de esta comunicación es presentar un caso de hiperplasia linfoide cervical, reacción muy inusual en niños de hipersensibilidad a la DPH.

### ***Caso clínico***

Una niña de 3 años de edad fue atendida para descartar enfermedad linfoproliferativa por presentar tumoraciones submaxilares. Durante dos meses venía recibiendo DPH por convulsiones parciales motoras del hemisferio izquierdo, en otra institución. Esta medicación fue gradualmente incrementada hasta 10 mg/kg/d para controlar el cuadro convulsivo.

Al mes de evolución la niña presentó pequeñas tumoraciones submaxilares bilaterales, indoloras, de crecimiento lento, que no dificultaban la deglución. En los últimos días los padres notaron dificultades en la deambulación, cambios en el carácter y leve somnolencia.

Al examen estaba despierta, atáxica, con tumoraciones cervicales superiores y submaxilares de 45 x 45 cms., sin signos inflamatorios ( Figura N°1 y figura N°2) y había además, linfadenopatía axilar e inguinal de 1 cm. No tenía visceromagalia y el resto del examen fue normal.



**Figura N°1**



**Figura N°2**

Se solicitó una tomografía computada (TC) de cerebro fué normal. El EEG fue inespecífico con predominio de actividad lenta parieto-occipital derecha. El nivel de DPH fue 22 µg/ml (VN: 10-20).

Los exámenes hematológicos y bioquímicos fueron normales, la prueba de Paul Burnell fue negativa y la biopsia de la tumoración fue informada como adenitis inespecífica.

Con sospecha de ataxia por toxicidad dependiente de la dosis y reacción de hipersensibilidad por DPH, se le indicó carbamazepina mejorando la ataxia y las tumoraciones a los 10 y 20 días respectivamente.

## DISCUSION

Desde que se puso a disposición terapéutica la DPH, se han descrito muchas reacciones adversas (2,3,4). En años recientes se han estudiado el compromiso de la inmunidad celular y humoral (5), de manera que se entienden mejor sus efectos tóxicos potenciales.

Clínicamente se pueden diferenciar reacciones que dependen o no de la dosis (5). La más frecuentes son aquellas dependientes de la dosis (1,6) (Cuadro N°1). La experiencia demuestra que en la población infantil la ataxia y el compromiso de los niveles de conciencia son las reacciones que comúnmente se esperan en el curso del tratamiento antiepiléptico inicial, de allí la importancia del seguimiento clínico y la medición de los niveles séricos.

Cuadro N°1. Reacciones adversas por defenilhidantoína.	
<b>1. RELACIONADOS CON LA DOSIS</b>	
• Ataxia	
• Nistagmus	
• Disquinesia	
• Alteración cognitiva	
• Exacerbación de la crisis	
• Estados confusionales	
• Psicosis	
<b>2. NO RELACIONADOS CON LA DOSIS</b>	
• Hipertricosis	
• Empeoramiento del acné	
• Hipertrofia gingival	
• Deficiencia de Vitamina D con osteoporosis	
• Hipersensibilidad:	
- Fiebre	
- Dermatitis alérgica	
- Enfermedad del suero	
- Síndrome de Stevens-Johnson	
- Hepatitis tóxica	
- Hiperplasia linfoide o pseudolinfoma	
- Linfoma	
- Lupus eritematoso	
- Discrasias sanguíneas	
- Insuficiencia renal	
- Miopatía (10)	
- Rabdomiolisis (11)	
- Neumonitis (12)	
- Tiroiditis	
<b>3. OTROS</b>	
• Deficiencia de folato	
• Displasia cerebelosa	
• Síndrome fetal	

Nuestra paciente que tenía una epilepsia parcial motora idiopática, es claro ejemplo de ataxia y alteración de la conciencia por sobredosis de DPH, como lo demuestran los dopajes séricos de la medicación. Ciertamente en algunos pacientes que tienen metabolismo acelerado de la

droga se puede llegar a dosis de 10 mg/Kg/d para el control de su enfermedad. Sin embargo, la dosis de mantenimiento de DPH es de 5 a 8 mg/Kg/d, y cuando sobrepasamos ésta debemos tener estrecha vigilancia ya que es un fármaco con eliminación no lineal.

Entre las reacciones no relacionadas con la dosis, las de hipersensibilidad son raras, y de éstas las manifestaciones dermatológicas son las más frecuentes, tan leves como la dermatitis alérgica o tan severas como el Síndrome de Stevens Johnson (3,6). Otros tipos de reacciones pueden verse en el Cuadro N°1 (6,10,11,12).

Nuestro caso destaca por el compromiso linfóide de la cadena cervical, tal como fue descrito por Greene en 1975 (7). Es posible que exista un espectro clínico entre la linfadenopatía inespecífica, las reacciones linfáticas localizadas y la llamada "Hiperplasia linfóide o pseudolinfoma por DPH" caracterizada por fiebre, dermatitis exfoliativa, eosinofilia y daño hepático (3,4,8). No pretendemos hacer aquí una exposición de los complejos mecanismos de hipersensibilidad que se postulan, sólo mencionar que se han descrito anticuerpos específicos contra el metabolito de la DPH (3), y en ratones se ha demostrado incremento del tamaño de los folículos linfoides (8). El enfoque clínico implica hacer el diagnóstico diferencial con el linfoma maligno y la mononucleosis infecciosa, ya que se han descrito casos del linfoma maligno por DPH (9). En nuestro paciente esta patología fue descartada por el estudio anatomopatológico, por los exámenes bioquímicos y hematológicos, y por la evolución al discontinuarse la DPH.

En todos los casos una vez sospechada la reacción de hipersensibilidad la conducta a seguir es el inmediato reemplazo de la medicación por otro fármaco de similar efecto terapéutico.

En conclusión se trata de una doble reacción adversa a la DPH, una relacionada con la dosis y otra de hipersensibilidad por hiperplasia linfática cervical.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS**

1. Dodson WE, Tratamiento médico y aspectos farmacológicos de los antiepilépticos. *Pediatr Clin North Am.* 1989; 2: 453-465.
2. Levy RH. Phenytoin: biopharmacology. En: Claser GH, Penry JK, Woodbury DM.. *Antiepileptic drugs mechanisms of action.* New York: Raven Press; 1980.
3. Haruda F, Phenytoin hypersensitivity: 38 cases, *Neurology* 1979; 29: 1480-1485.
4. Kutt H, Salomon GE, Phenytoin: Relevant side effects. En: Claser GH, Penry JK, Woodbury DM.. *Antiepileptic drugs mechanisms of action.* New York: Raven Press; 1980.
5. Johnston MV, McDonald RL, Young AB, *Principles of drug therapy in neurology.* Philadelphia: FA Davis Company, 1992.
6. Pellock JM. Eficacia y efectos adversos de los antiepilépticos *Pediatr Clin North Am* 1989; 2: 467-481.
7. Greene PA. Localized cervical lymphadenopathy induced by diphenylhydantoin sodium. *Arch Otolaryngol* 101: 446-448, 1975.
8. Black DM, Fiverson DP. Case report of antiepileptic drug hypersensitivity reaction: pseudolymphoma syndrome. *Fam Pract Res J* 1989; 8: 107-11.

9. Li FP, Willard DR, Goodman R, et al. Malignant Lymphoma after diphenylhidantoin (Dilantin) therapy. Cancer 1975: 1359-1362.

**Correspondencia:**

Daniel Guillen

Departamento de Pediatría, Hospital Nacional Cayetano Heredia.

Av. Honorio Delgado s/n

San Martín de Porres

Lima, Perú.