

Necrólisis epidérmica tóxica en un paciente con linfoma de Burkitt

Claudia Montaña, Vanía Diez Pérez, Clara Hernández Gazcón, José A. Máximo

Introducción

La necrólisis epidérmica tóxica (NET) y el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) son reacciones mucocutáneas graves generalmente secundarias a fármacos, que se caracterizan por una baja incidencia y alta mortalidad. En 1922, Stevens y Johnson describieron, por primera vez, en niños la aparición de estomatitis asociada a síndrome febril, compromiso ocular y erupción cutánea diseminada con máculas rojovioláceas que, a veces, se acompañaban de un centro necrótico. Este fenómeno fue conocido luego como síndrome de Stevens-Johnson. En 1956, Lyell llamó NET al desprendimiento de la epidermis debido a la necrosis, simulando una imagen de la piel de tipo escaldada. Las similitudes histopatológicas de ambas hacen pensar que se pudiera tratar de dos condiciones de un mismo espectro. Ambas enfermedades tienen un curso prolongado y una evolución tórpida; hasta el momento, se desconoce su relación idiosincrásica con los tratamientos farmacológicos y sus probables enfoques terapéuticos.

Caso clínico

Paciente de 7 años de edad, previamente sano, internado en el Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez" con diagnóstico reciente de linfoma de Burkitt leucemizado para iniciar tratamiento quimioterapéutico con metotrexato, vincristina, ifosfamida, citarabina y corticoides. La respuesta al tratamiento oncológico instaurado es mala y el niño sufre múltiples intercorrientes infecciosas asociadas a neutropenia, por lo que recibe diversos esquemas antibióticos de amplio espectro.

Los hemocultivos revelan un bacilo gramnegativo tipificado como *Aeromonas* y el hisopado de fauces es positivo para *Candida albicans*; por lo tanto, se cambia el tratamiento a trimetoprima-sulfametoxazol por 10 días y anfotericina por 14 días, para cubrir dichos gérmenes.

Luego de 21 días de tratamiento antibiótico y a los 5 días de iniciar el segundo ciclo de quimioterapia, se constatan máculas eritematosas eccematizadas pruriginosas periorbitales, con progresión cefalocaudal subsiguiente. El pa-

ciente presenta placas eritematosas coalescentes con compromiso difuso en cara, miembros superiores e inferiores, tronco, palmas y plantas con predominio acral (Figura 1). Las placas presentaron cambios, evolucionaron de máculas eritematosas a placas de tipo purpúricas, con formación de ampollas tensas, ruptura y persistencia de zonas denudadas (Figuras 2 y 3). Además, se detecta un importante compromiso de las mucosas oral, conjuntival y anal, signo de Nikolsky positivo e intenso prurito.

Se asume el cuadro clínico como NET, dada la extensión de las lesiones, se estima un compromiso cutáneo de aproximadamente el 30% de la superficie corporal total. Se indican aislamiento, hidratación según superficie corporal afectada, nutrición parenteral, protección gástrica, tratamiento antibiótico para cubrir foco cutáneo, colirios oftalmológicos y curaciones con gasas vaselinadas. A pesar del tratamiento, el paciente evoluciona desfavorablemente, por lo que, luego de 14 días de progresión del cuadro, se indica gammaglobulina endovenosa 1 g/kg/día durante 3 días. A las 24 horas de instaurado el tratamiento inmunomodulador, se observa detención de la progresión en las lesiones cutáneas y aparición de focos de reepitelización. El paciente sufre shock séptico por germen intrahospitalario multirresistente y fallece un mes después de la aparición del cuadro cutáneo.

Comentario

La NET y el SSJ son enfermedades raras con una incidencia de 6 casos por millón de pacientes por año y 2 casos por millón de pacientes por año, respectivamente. Los principales pacientes en riesgo son los que sufren inmunosupresión (con el VIH, linfomas), aquellos con tumores del sistema nervioso central expuestos a radioterapia y a agentes anticonvulsivantes simultáneamente, y personas con predisposición genética, dada la presencia del alelo HLA B*1502 asociado a SSJ secundario a carbamazepina y del alelo HLA B*5801 asociado a NET y SSJ secundario a alopurinol.¹

El espectro de afección cutánea puede ser amplio, por lo que se considera SSJ cuando el

Servicio de Dermatología
Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez"
Gallo 1330 (1425)
Buenos Aires, Argentina



Figura 1. Compromiso cutáneo del 30% de la superficie corporal.

Figura 2.
Planta del pie
denudada.



Figura 3.
Región anal y
genital denudada.



compromiso es inferior al 10%, NET si supera el 30% y síndrome de superposición NET-SSJ cuando oscila entre el 10% y el 30%.

La NET y el SSJ son reacciones idiosincrásicas generalmente a fármacos, de tipo hipersen-

sibilidad tardía, por lo que una nueva exposición genera una respuesta más rápida y con mayor sintomatología. Los principales fármacos involucrados son los antibióticos (predominantemente las sulfonamidas), los anticonvulsivantes, el alopurinol y los antiinflamatorios no esteroides.²

El período entre la exposición al fármaco y la expresión de la enfermedad varía de 1 a 3 semanas; el riesgo es mayor en la primera semana para drogas, como sulfonamidas, aminopenicilinas, quinolonas, cefalosporinas, tetraciclinas e imidazoles, mientras que para agentes, como los anticonvulsivantes, el mayor riesgo se presenta hasta los dos primeros meses de tratamiento.³⁻⁵

La respuesta tras la exposición a los fármacos mencionados es mediada por las células T, predominantemente CD8+, y los macrófagos. En la anatomía patológica, se constata necrosis de queratinocitos, necrosis confluyente epidérmica con desprendimiento vacuolar de la unión dermoepidérmica y formación de ampollas subepidérmicas.

El principal mecanismo de patogenia tanto para el SSJ como para la NET es la apoptosis de las células dérmicas que puede desencadenarse, al menos, por cuatro mecanismos, el FAS y el FAS ligando, el factor de necrosis tumoral (FNT) alfa, el FNT alfa ligando relacionado con inducción de apoptosis (TRAIL) y granzima B.

En ambas enfermedades, los síntomas iniciales se caracterizan por un pródromo de fiebre, odinofagia, rinorrea, tos, cefalea y secreción ocular de 1 a 3 días antes de comenzar el compromiso cutáneo. Este comienza como placas eritematosas coalescentes con centro purpúrico a predominio del tronco. Dichas placas confluyen y evolucionan a lesiones ampollares por desprendimiento de la epidermis con diseminación a cuello, cara y miembros superiores, y preservación inicial de las porciones distales de la piel, aunque puede haber compromiso de palmas y plantas desde el inicio. Las ampollas son frágiles y se acompañan del signo de Nikolsky positivo (desprendimiento de piel con ligera presión o roce). La reepitelización comienza luego de un par de días, aun cuando algunas de las lesiones progresan, y finaliza en alrededor de 2 a 3 semanas.

En el 92%-100% de los casos, hay compromiso de las mucosas, con afección conjuntival, bucal y sistémica gastrointestinal, laringotraqueal y genitourinaria.

La mortalidad por SSJ es del 15% y aumenta al 30% por NET.

El tratamiento del SSJ y la NET es controvertido; lo primordial es el reconocimiento temprano de la enfermedad y la suspensión del fármaco causal, si bien no siempre puede identificarse.⁶⁻⁸

Estos pacientes requieren traslado a centros de cuidados intensivos o unidades de quemados, pues necesitan monitoreo continuo, soporte nutricional, abundantes fluidos y balance estricto, analgesia y control de la temperatura ambiental.⁶

El cuidado de la piel es fundamental; en algunos casos, se recomienda el desbridamiento quirúrgico para eliminar la piel necrótica, seguido de la aplicación de gasas vaselinadas, hidrogeles, xenoinjertos o aloinjertos cutáneos.

Se han realizado numerosos estudios para valorar la eficacia de la administración de inmunoglobulina endovenosa (IgEV) con resultados variados.⁹⁻¹⁰ La IgEV posee naturalmente anticuerpos que bloquean la unión entre el FAS ligando y su receptor, evitando, de esta forma, la apoptosis celular mediada por dicho mecanismo. El tratamiento propuesto por los distintos autores es IgEV a altas dosis (0,5-1 g/kg/dosis) por 3-5 días, mediante el cual se logra interrumpir la progresión de la enfermedad en las primeras 24 o 48 horas de iniciar la administración.¹¹⁻¹⁷

Se propone el uso de corticoides, en forma limitada, en las primeras 48 horas, en las cuales pueden disminuir la morbilidad de los pacientes, como monoterapia o como tratamiento combinado con IgEV.

Recientemente se han utilizado anticuerpos monoclonales anti-FNT (infliximab 5 mg/kg por 3 días) con buenos resultados, se constató la detención del desprendimiento epidérmico y la reducción marcada de los niveles de FNT alfa en la dermis. Asimismo, en dos estudios recientes, se ha comunicado el uso de plasmaféresis con buena respuesta, pero se necesitan más cantidad de pacientes y de estudios para demostrar su eficacia.

Referencias bibliográficas

- Chia Faith L, Leong Khai Pang. Severe cutaneous adverse reactions to drugs. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007;7:304-309.
- Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L, et al. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med* 1995;333:1600-1608.
- Fernández-Fernández FJ, Garrido JA, Hauben M, Drenth JPH, Michiels JJ, Hughes-Davies L, Stern RS, Roujeau JC. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med* 1995;332:959-960.
- French Lars E. Toxic epidermal necrolysis and Stevens Johnson syndrome: our current understanding. *Allergology International* 2006;55(1):9-16.
- Ghislain PD, Roujeau JC. Treatment of severe drug reactions: Steven-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis and hypersensitivity syndrome. *Dermatol Online J* 2002;8(1):5.
- Schneck J, Fagot JP, Sekula P, Mockenhaupt M, Sasselas B, Roujeau JC. Effects of treatments on the mortality of Stevens Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A retrospective study on patients included in the prospective EuroSCAR Study. *J Am Acad Dermatol* 2008;58(1):33-40.
- Wolff K, Tappeiner G. Treatment of toxic epidermal necrolysis. The uncertainty persists but the fog is dispersing. *Arch Dermatol* 2003;139:85-86.
- Kühn I-Córdova, Ramírez-Bouchana D, Gamboa-Marrufob JD. Uso de inmunoglobulina intravenosa en el tratamiento de necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson. *An Pediatr (Barcelona)* 2007;67(1):68-73.
- Bachot N, Revuz J, Roujeau JC. Intravenous immunoglobulin treatment for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol* 2003;139(1):33-36.
- Metry DW, Jung P, Moise L. Use of intravenous immunoglobulin in children with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: seven cases and review of the literature. *Pediatrics* 2003;112(6):1430-1436.
- Roujeau JC, Stern R. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med* 1994;331:1272-1285.
- Stern RS. Improving the outcome of patients with toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Arch Dermatol* 2000;136:410-411.
- Trent JT, Kirsner RS, Romanelli P, Kerdel FA. Analysis of intravenous immunoglobulin for the treatment of toxic epidermal necrolysis using SCORTEN: The University of Miami Experience. *Arch Dermatol* 2003;139:39-43.
- Provan D, Nokes T, Agrawal S, Winer J, Wood P. Clinical guidelines for immunoglobulin (IVIg) use. IVIg Guideline Development Group of the IVIg Expert Working Groups, mayo 2008.
- Viard I, Wehrli P, Bullani S, et al. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science* 1998;282(5388):490-493.
- Prins C, Kerdel FA, R. Padilla RS, et al. for the TEN-IVIg Study Group. Treatment of toxic epidermal necrolysis with high-dose intravenous immunoglobulins. *Arch Dermatol* 2003;139:26-33.
- Wagner FF, Flegel WA, Feder HM, Hoss DM, Dimond RL, Roujeau JC, Kaufman DW. Toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med* 1996;334:922-923.