

Necrosis epidérmica tóxica. Reporte de caso

Cárdenas-Membrila Ricardo¹
Rodríguez-Sahagún Martha de Nuestra
Señora de San Juan¹
Fierro-Díaz María Isabel¹
Tapia-Rico Luis Santiago¹
Guzmán-Díaz Cintia Rebeca¹
Cambero-Pérez Anna Lucy¹

¹ División de Ciencias de la Salud, Centro Universitario de Tonalá, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México.

Resumen

La necrosis epidérmica tóxica es una reacción cutánea adversa de tipo inmunológico secundaria en la mayor parte de los casos reportados a la administración de algún fármaco; se distingue principalmente por el desprendimiento de la piel. La mortalidad de dicha enfermedad oscila entre el 30% al 50% de los casos; actualmente no existe un tratamiento específico, pero con la aplicación de ciclosporina se ha visto una disminución significativa en la mortalidad.

Con esta revisión de caso se pretende describir la enfermedad de manera general y revisar sus principales signos y síntomas, para llevar a cabo de manera oportuna su diagnóstico ya que la tasa de mortalidad es elevada para la misma, así como para prevenir la aparición de secuelas y obtener un resultado favorable como en el caso que a continuación se presenta.

Palabras clave: Inmune; reacción adversa; fármacos; pérdida cutánea; signo de Nikolsky.

Abstract

Toxic epidermal necrosis is an adverse cutaneous reaction of secondary immunological type in most of the cases reported to the administration of a drug. It is distinguished mainly by the detachment of the skin. The mortality of this disease ranges from 30% to 50% of cases. Currently there is no specific treatment, but it has been seen that with the application of cyclosporine there has been a significant decrease in mortality.

This review is intended to describe the disease in general and describe its main signs and symptoms, in order to carry out its diagnosis in a timely manner since the mortality rate is high for it, as well as to prevent the appearance of sequelae and obtain a favorable result as in the case presented below.

Keywords: Immune, adverse reaction, drugs; skin loss, Nikolsky sign.

Introducción

Se presenta el caso médico de un paciente masculino con lesiones cutáneas y diagnóstico de epilepsia de difícil control, por lo que se encuentra bajo tratamiento con carbamazepina desde hace cuatro días.

La necrosis epidérmica tóxica es una dermatosis grave que se caracteriza por pérdida cutánea como consecuencia de la necrosis de queratinocitos debido a una activación inmune inapropiada principalmente asociada al uso de ciertos fármacos o a sus metabolitos. El cuadro clínico se caracteriza por dolor intenso y pérdida de la superficie epitelial, comprometiendo las funciones vitales del organismo, ocasionando un desequilibrio hidroelectrolítico, un compromiso renal y ocular, un gran catabolismo y un riesgo potencial de sepsis por lo que en cuestión de hora el estado del paciente se puede agravar.

En el 80% de los casos se identifica un fármaco como posible causa, particularmente antiinflamatorios no esteroides, antibióticos y anticonvulsivos.

Caso clínico

Objetivos

Describir la evolución de un caso con diagnóstico de necrosis epidérmica tóxica con adecuada respuesta a corticoides sistémicos de manera temprana, causada probablemente por el uso de anticonvulsivos.

Reporte clínico

Masculino de 36 años, empleado a tiempo parcial en una tienda, con antecedente de epilepsia de difícil control desde la infancia, tratado con ácido valproico, 750 mg al día desde hace un año.

Inicia el día de su ingreso con convulsiones tónico-clónicas generalizadas, por lo que es trasladado al servicio de urgencias, en donde es atendido inicialmente con canalización de vía venosa periférica, y administración de diazepam a dosis de 0.2 mg por kg, lográndose detener las convulsiones, pero permaneciendo en estado postictal prolongado, por lo que se decide su hospitalización. Se instaura para manejo de epilepsia carbamazepina, a dosis de 400 mg al día, permaneciendo hospitalizado al persistir estado postictal.

Al cuarto día de hospitalización comienza con la aparición de una dermatosis generalizada y simétrica, de predominio en cuello, peribucal y tronco, afectando mucosa oral, anal y conjuntiva. Constituida por eritema difuso, más acentuado en cuello, peribucal y tronco, con ampollas flácidas de 1 a 7cm de diámetro, frágiles, con signo Nikolsky, que al romperse dejan áreas denudadas, dolorosas (figuras 1 y 2).



Figura 1. Dermatitis extensa



Figura 2. Lesión mucocutánea

Se practica biopsia y se instaura manejo suspendiendo el uso de la carbamazepina, con aplicación de gasas parafinadas, control estricto de líquidos, prednisona 50 mg por día, y manejo de dolor con tramadol 150 mg por día. Se reinstaura la administración de ácido valproico en dosis ascendente hasta 1000 mg por día.

Biopsia: infiltrado linfocitocitario con desprendimiento epidérmico.

Es egresado al día 12 por mejoría. El paciente acude a la consulta externa donde se aprecia una evolución favorable con reepitelización completa en tres semanas (figura 3).



Figura 3. Remisión de la lesión

Conclusión

Describimos un caso de necrolisis epidérmica tóxica con evolución favorable al tratamiento de corticoides sistémicos de manera temprana.

Revisión de la bibliografía

Definición

La necrosis epidérmica tóxica es una enfermedad exfoliativa de la piel que puede afectar la totalidad de la superficie cutánea corporal y a diferentes mucosas; en el 80% de los casos se presenta como una reacción adversa causada por algún fármaco, particularmente antiinflamatorios no esteroides, antibióticos y anticonvulsivantes. La exfoliación se produce por despegamiento de la unión dermoepidérmica,¹ así como

existencia de fiebre y necrosis extensa y desprendimiento de la epidermis.²

La necrosis epidérmica tóxica afecta a más del 30% de la superficie corporal y se asocia con una mortalidad significativa (25%-80%).¹

Etiología

El antecedente farmacológico es el más importante para esta patología; los más frecuentemente descritos son los antibióticos (29%), anticonvulsivantes (15%) y antiinflamatorios (5%).¹ Los medicamentos son los responsables del 80% de los casos. Otras causas asociadas son los agentes de contraste, e infecciones por *mycoplasma pneumoniae*, citomegalovirus y dengue.³

Enfermedades autoinmunes y otras infecciones también pueden estar en relación con el desarrollo de este proceso patológico, como la enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, lupus eritematoso sistémico, leucemias, enfermedad injerto contra huésped. Los casos idiopáticos suponen un 4%.¹

Patogenia

No se conocen por completo los mecanismos patológicos⁴, se cree que el mecanismo inmune causante de necrosis epidérmica tóxica es una respuesta de hipersensibilidad tipo IV.

Se considera que existen tres mecanismos patogénicos causantes de las reacciones medicamentosas por fármacos: mecanismos inmunológicos, no inmunológicos e idiosincrásicos.⁵

El mecanismo inmunológico es una respuesta celular retardada que conlleva la apoptosis de los queratinocitos. Se han propuesto dos teorías como mecanismo de acción. La primera consiste en la vía de señalización FAS-FASL (ligando Fas), que produce activación de la caspasa 8, lo que induce la apoptosis de los queratinocitos.⁵

La segunda teoría, de mayor aceptación, sostiene que la apoptosis celular es causada por linfocitos T citotóxicos (CD8) y células *natural killer* (NK) (CD56) de forma posterior a su activación por el fármaco. La activación celular de linfocitos TCD8 y NK es posterior a la unión del fármaco con el complejo mayor de histocompatibilidad y al receptor de célula T.⁵

La apoptosis de queratinocitos es causada por una proteína citolítica de 15 kDa llamada granulicina, que se encuentra en los gránulos de los linfocitos TCD8 y

NK junto con la perforina y la granzima B. Estas moléculas se encuentran elevadas en las ampollas de la necrosis epidérmica tóxica, pero no son capaces de causar por sí solas la lesión de esta enfermedad. La granulisina es secretada por exocitosis junto con una perforina, la cual le permite entrar en el queratinocito y causar la muerte celular mediante un daño a la membrana celular y la alteración de la potencial transmembrana mitocondrial.⁵

Epidemiología

La incidencia anual de la NET es de 0.4-2 casos por millón de habitantes,³ incidencia que aumenta con la edad. En ciertos grupos étnicos hay una mayor predisposición genética para estos efectos adversos, así como el ligeramente más frecuente en mujeres, con una razón mujer/hombre de 1,7. La mortalidad es del 30 al 50%.⁶

Factores de riesgo

- Sexo femenino.
- Ancianos.
- Pacientes con trastornos inmunológicos y enfermedades del colágeno.
- Cáncer.
- Ascendencia asiática.
- Predisposición familiar.
- Portadores de HLA-B2.⁷

Manifestaciones clínicas

La afección cutánea se presenta a los 7-21 días de inicio del fármaco si se trata de la primera exposición; en casos subsecuentes el tiempo de inicio de las lesiones cutáneas tras la ingesta de medicamentos llega a ser de horas.⁷

Prodrómicas: Fiebre mayor a 39°C, síntomas gripales que proceden de uno a tres días del desarrollo de lesiones mucocutáneas. Fotofobia, prurito o ardor conjuntival, disfagia, pueden ser los primeros síntomas de afectación de la mucosa. Malestar, mialgias, artralgias.⁸

Lesiones cutáneas: Comienzan con maculas mal definidas con centros purpúricos y en muchos casos pueden presentar eritema difuso.^{9,10} La piel puede ser sensible al tacto y con dolor. Comienzan en la cara y el tórax¹¹ y se distribuyen simétricamente a otras áreas, el cuero cabelludo se conserva, y las palmas y plantas

raramente están involucradas. A medida que la enfermedad progresa se forman vesículas y ampollas y en cuestión de días la piel comienza a desprenderse. El signo de Nikolsky (es la capacidad de extender el área del desprendimiento superficial aplicando una suave presión lateral sobre la superficie de la piel en un sitio aparentemente no afectado) puede ser positivo.^{12,13}

La morfología de las lesiones varía según la evolución de la enfermedad. Empiezan como maculas eritematopurpúreas irregulares y confluentes. Se caracterizan por ser pruriginosas, no dolorosas y evanescentes a la digitopresión. Posteriormente se desarrollan lesiones papulares y, en caso de progreso de la enfermedad, se forman ampollas flácidas que adquieren un color grisáceo.¹¹

La extensión de afección de la piel es lo que define el diagnóstico clínico, por lo que debe ser mayor al 30%. La afección de las mucosas está presente en el 90% de los pacientes y puede ser encontrada en los momentos iniciales.¹⁴

El tiempo promedio de evolución de la progresión de los síntomas iniciales hasta la pérdida epidérmica es de seis a nueve días.¹⁴

Las lesiones comienzan a sanar a través de la reepitelización por la migración de los queratinocitos de su reservorio en los folículos pilosos, con una recuperación en tres semanas.¹⁴

Diagnóstico

Clínico

Para realizar un diagnóstico definitivo se debe correlacionar con los hallazgos histopatológicos. La clínica se basa en los fármacos implicados en el desarrollo de la necrosis, siendo la fase aguda dentro de los 8 a 12 días tras la ingesta. Dentro de esta fase aguda se muestran las lesiones cutáneas, anteriormente descritas.¹⁰

Histopatológico

Las características histopatológicas pueden ser variables, ya que la necrosis puede implicar la epidermis hasta el espesor parcial o completo. La necrosis de los queratinocitos se acompaña de vacuolización de la membrana basal, con infiltrado inflamatorio linfocítico con múltiples eosinófilos. En la lesión se observa espongirosis intraépidermica con múltiples queratino-

citos apoptóticos, en fases tardías se encuentran ampollas subepidérmicas.¹⁰

Los linfocitos CD8+ predominan en la epidermis y los CD4+ en la dermis papilar. La granulinsina sérica es de utilidad para el diagnóstico de SSJ y NET en fases incipientes ya que se encuentra elevada antes de la afección de las mucosas y la pérdida de epidermis.¹⁴

Laboratorial

Principalmente podemos encontrar anemia y linfopenia; la eosinofilia y neutropenia son poco comunes, pero en caso de que se presente en esta última se correlaciona con un mal pronóstico por la administración de corticoesteroides sistémicos que pueden causar demarginalización y movilización de neutrófilos en la circulación.¹¹

La hipoalbuminemia, el desequilibrio electrolítico y el aumento del nitrógeno ureico en sangre y la glucosa se pueden observar en casos severos.

Marcadores de gravedad

- Nitrógeno ureico sérico mayor a 10 mmol/L.
- Glucosa mayor a 14 mmol/L 15.

Diagnóstico diferencial

Uno de los principales diagnósticos diferenciales es con el síndrome de Stevens-Johnson en sus fases incipientes; sin embargo, la necrosis epidérmica tóxica es una enfermedad mucocutánea delimitada que no llega al espectro del síndrome de Stevens-Johnson.¹⁰

Se debe diferenciar además de enfermedades ampollas como la pustulitis aguda generalizada, síndrome de piel escalada, procesos infecciosos, pénfigo paraneoplásico, enfermedad de injerto contra el huésped y quemaduras.¹⁰

Tratamiento

Inicialmente es la identificación del medicamento causal, siendo importante su discontinuación.

El manejo inicial del paciente es el control hídrico-electrolítico, apoyo nutricional y manejo de la temperatura corporal. En caso de infección se realiza

antibioticoterapia. El uso de esteroides sistémicos no ha sido significativamente más beneficioso; sin embargo, altas dosis mejoran la incidencia de complicaciones, aplicadas tempranamente.¹⁰⁻¹¹

La ciclosporina se ha asociado a la interrupción de la enfermedad y disminución de la mortalidad, debido a su efecto sobre la granulinsina.¹⁰

Complicaciones

Casos severos: Desprendimiento extenso de la piel.

Complicaciones agudas: Pérdida masiva de líquidos a través de piel desnuda, desequilibrio electrolítico, shock hipovolémico con insuficiencia renal, bacteriemia, resistencia a la insulina, estado hipercatabólico, síndrome de disfunción orgánica múltiple.¹⁶

Complicaciones pulmonares: Neumonía, neumonitis intersticial, tos, taquipnea e insuficiencia respiratoria aguda.¹⁷

Complicaciones gastrointestinales: Necrosis epitelial del esófago, intestino delgado o colon, diarrea, melena, ulceración de intestino delgado y perforación del colon.¹⁸

Actualmente existe una escala de severidad para la necrosis epidérmica tóxica denominada Severity-of-illness Score for Toxic Epidermal Necrolysis (SCORTEN) en la que se evalúan siete parámetros con la finalidad de predecir la mortalidad del paciente.⁴⁵⁺ Los factores que incluye son: edad \geq 40 años, frecuencia cardíaca \geq 120 lpm, historia de cáncer o enfermedades hematológicas malignas, afección $>$ 10% de superficie corporal, urea sérica $>$ 10 mmol/l, bicarbonato sérico $<$ 20 mmol/l, glucosa sérica $>$ 252 mg/dl (14 mmol/l); se asigna un punto por cada valor positivo. Esta escala fue validada por Campione, et al. en el año 2003, por Trent, et al. en el mismo año y por Brown, et al. en 2004. La escala debe realizarse en las primeras 24 h y el día tercero para obtener una mayor precisión de la tasa de mortalidad.¹⁴

Referencias

1. Niño de Guzmán Peña, O., Gómez Valdez, I. & Niño de Guzmán Luizaga, O. (s. f.). *Necrosis epidérmica tóxica síndrome de Lyell - Stevens Johnson*. Recuperado 26 noviembre, 2018, de <http://www.scielo.org.bo/pdf/gmb/v28n1/a08.pdf>
2. Bastuji-Garin, S., Rzany, B., Stern, R. S., *et al.* (1993). Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol*, 129: 92.
3. Mockenhaupt, M. & Schopf, E. (1996). Epidemiology of drug-induced severe skin reactions. *Semin Cutan Med Surg*, 15(4): 236-43.
4. Harr, T., French, L. E. (2010). Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Orphanet J Rare Dis*, 5: 39.
5. Sotelo-Cruz, N. (2012). Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica en los niños. *Gaceta Médica de México*, 148, 265-275.
6. Stevens, D., Swift, P. G., Johnston, P. G., Kearney, P. J., Corner, B. D. & Burman, D. (1978). Mycoplasma pneumoniae infections in children. *Archives of disease in childhood*, 53(1): 38-42
7. *Guía de práctica clínica diagnóstico y tratamiento del síndrome de Stevens-Johnson/Necrolisis epidérmica tóxica*. México; Secretaría de Salud, 2011.
8. Roujeau, J. C. & Stern, R. S. (1994). Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med*, 331: 1272.
9. Schwartz, R. A., McDonough, P. H. & Lee, B. W. (1994). Toxic epidermal necrolysis: Part I. Introduction, history, classification, clinical features, systemic manifestations, etiology, and immunopathogenesis. *J Am Acad Dermatol*, 2013; 69:173.e1.
10. Valeyrie-Allanore, L. & Roujeau, J. C. (2012). Epidermal necrolysis (Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis). *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, 8th ed, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS (Eds), McGraw-Hill Medical, New York. Vol 1, p.439.
11. Roujeau, J. C., Chosidow, O., Saiag, P. & Guillaume, J. C. (1990). Toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome). *J Am Acad Dermatol*, 23: 1039.
12. Ruiz-Maldonado, R. (1985). Acute disseminated epidermal necrosis types 1, 2, and 3: study of sixty cases. *J Am Acad Dermatol*, 13: 623.
13. Revuz, J., Roujeau, J. C., Guillaume, J. C., *et al.* (1987). Treatment of toxic epidermal necrolysis. Créteil's experience. *Arch Dermatol*, 123: 1156.
14. Martínez-Cabriales, S. A., Gómez-Flores, M. & Ocampo-Candian, J. (2015). Actualidades en farmacodermias severas: síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET). *Gaceta Médica de México*, 151, 777-787.
15. Bastuji-Garin, S., Fouchard, N., Bertocchi, M., *et al.* (2000). SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol*, 115: 149.
16. Struck, M. F., Illert, T., Schmidt, T., *et al.* (2012). Secondary abdominal compartment syndrome in patients with toxic epidermal necrolysis. *Burns*, 38: 562.
17. De Prost, N., Mekontso-Dessap, A., Valeyrie-Allanore, L., *et al.* (2014). Acute respiratory failure inpatients with toxic epidermal necrolysis: clinical features and factors associated with mechanical ventilation. *Crit Care Med*. 42: 118.
18. Bouziri, A., Khaldi, A., Hamdi, A., *et al.* (2013) Toxic epidermal necrolysis complicated by small bowel intussusception: a case report. *J Pediatr Surg*, 46: e9.