

Necrólisis Epidérmica Tóxica A Propósito de un Caso

Md. Morales Neira Isaac. Médico Residente Hospital Alcívar Guayaquil
Md Pesantes Pincay Maryorie. Médico Residente Hospital Naval Guayaquil
Dr. Zamora B. Patricio. Médico Tratante Servicio de Dermatología Hospital Alcívar

Resumen

La Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET) es la reacción inflamatoria aguda más severa, originada por hipersensibilidad (Inmunológica) adversa de piel y membranas mucosas a medicamentos, y aunque rara suele ser mortal en un 25 - 80 % de los casos. Es asociada principalmente a sulfonamidas, anticonvulsivantes, alopurinol, clorizanona, pirazolonas y AINES, incluyendo antiretrovirales como la nevirapina. El 22 % de los casos de NET se producen en pacientes con VIH. Su condición inflamatoria sistémica involucra piel y mucosas en más del 30 % de superficie corporal

Se presenta el caso de un paciente masculino de 30 años de edad VIH+ , con Toxoplasmosis Cerebral, que desarrolla un cuadro de NET, 1 semana posterior a la administración de la combinación de Sulfadoxina/Pirimetamina y fenitoína. Se instaura tratamiento con Inmunoglobulina intravenosa, mejorando parcialmente, pero debido a múltiples complicaciones fallece con Sepsis. Se concluye que las inmunoglobulinas son una opción terapéutica útil en esta enfermedad, a pesar del reto que confiere el manejo de pacientes inmunocomprometidos, y su pobre respuesta al tratamiento multidisciplinario.

Palabras claves: Necrólisis Epidérmica Tóxica, Inmunoglobulina, VIH.

Summary

The Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) is the most severe inflammatory adverse acute reaction, due to hypersensitivity that involves skin and mucous membranes to medications, although rare is frequently mortal. It's been associated with drugs like antibiotics, anticonvulsants, allopurinol, chlorzoxanone, pyrazolones and NSAIDs, and nevirapine.

We report a case of a 30 years old male patient, HIV+, with Toxoplasmosis encephalitis, who had been initiated pyrimethamine/ sulfadoxine, and phenytoin. He was started on a regimen of dose intravenous immunoglobulin.

We conclude that intravenous immunoglobulin is a useful therapeutic option in this disease.

Key words: Toxic Epidermal Necrolysis, Inmunoglobulin, HIV.

Correspondencia:

Md. Isaac Morales Neira
Hospital Alcívar Guayaquil
Coronel y Cañar.
Emergencia
E. Mail: imoralesneira@yahoo.com



INTRODUCCIÓN

La Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET) descrita por Lyell en 1956 (de ahí su nombre sindrómico), es una aguda y potencialmente mortal enfermedad mucocutánea, casi siempre relacionada con la ingesta de medicamentos (1). Los más frecuentemente descritos son los antibióticos (29%), anticonvulsivantes (15%) y antiinflamatorios (5%). También se han descrito casos relacionados a corticoides, antigotosos, etc.. Aunque es rara, fallecen, 1 a 3 casos por millón de habitantes al año., con una mortalidad variable según las series, oscila entre el 25 y 80%. (2)

De todos los pacientes con NET el 22 % corresponden a VIH. (3) Su fisiopatología permanece en estudio, pero se ha observado relación con la activación del receptor de apoptosis (FAS) del queratinocito y la muerte celular mediada por linfocitos T CD8 citotóxicos. (4)

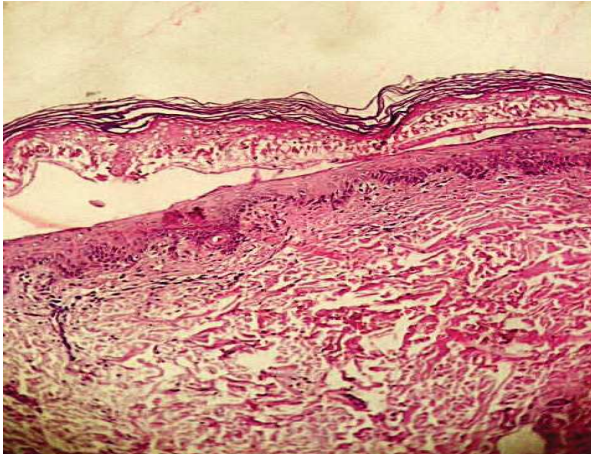
Se caracteriza por su aparición súbita tras un pródromo *catarral*, de lesiones eritematosas, dolorosas inicialmente distribuidas de forma simétrica en cara y tronco, que luego se extienden hasta partes sacras. Las lesiones comienzan siendo máculas eritematosas, pero pronto aparece el signo característico de la enfermedad: la necrosis y el desprendimiento de la epidermis que produce ampollas flácidas y signo de Nikolsky con despegamiento de amplias zonas epidérmicas, que dejan erosiones exudativas. Casi todos los pacientes presentan lesiones mucosas, incluyendo erosiones dolorosas orales y faringéas, lesiones oculares (riesgo de secuelas) y genitales. (5) El daño de otros epitelios como el digestivo o respiratorio (distress respiratorio mal pronóstico), y las complicaciones de la insuficiencia cutánea aguda agravan el cuadro produciendo la muerte en un 30 % de los casos. La Anemia, linfopenia, trombocitopenia, albuminuria, y granulocitopenia se pueden observar. (6) Estas últimas pueden conllevar a un peor pronóstico. El diagnóstico de NET es confirmado por el análisis histopatológico de las lesiones cutáneas, en las cuales se evidencia necrólisis variable de los queratinocitos en la epidermis, que conlleva a la formación de ampollas subepidérmicas. Además, suele observarse un infiltrado dérmico difuso de células mononucleares. (1)

El objetivo de este trabajo, es demostrar la eficacia del reconocimiento precoz de esta enfermedad y el uso de la Inmunoglobulina Humana Intravenosa que permiten un oportuno tratamiento. (7)

MATERIALES Y METODOS

En el siguiente trabajo hemos tomado el caso de un paciente masculino de 30 años de edad, quien estuvo internado en el área de Cuidados Intensivos en el Hospital Alcívar, desde el 7 de abril al 25 de mayo del 2003.

Se revisaron estudios comparativos de pacientes afines de la patología en cuestión, en base a ello se han obtenido datos de los cuales basamos nuestra investigación y conclusión.



CASO CLINICO

Se trata de un paciente masculino de 30 años de edad, VIH +, que ingresa al Hospital, por presentar cuadro caracterizado por cefalea, paresia facial, disartria y paresia en miembro superior derecho. Se realizan estudios respectivos por lo cual Diagnóstica *Toxoplasmosis Cerebral*, siendo tratada con: sulfadoxina, pirimetamina, fenitoína, y prednisona. Evoluciona favorablemente hasta una remisión de su sintomatología neurológica, luego de ser hospitalizado por 5 días.



Una semana posterior a la alta médica, reingresa al Hospital Alcívar, presentando eritema maculopapuloso generalizado, alza térmica, edema bpalpebral, sialorrea, odino-disfagia y disuria.

Antecedentes Familiares: Obesidad

Antecedentes Personales:

Toxoplasmosis Cerebral: +-15 días previos a su 2do ingreso, tratada con sulfadoxina, pirimetamina, fenitoína y prednisona.

Hipertensión Arterial: 2 años controlada con Enalapril

Obeso: +- 10 años
VIH: hace +- 1 año.
Septicemia, según refiere por Estafilococos Aureus posterior a Cirugías Estéticas, hace +- 1 año.
Abdominoplastia hace +- 1 año.
Cirugía de Banda Gástrica: +- 2 años.

Hábitos: Fumador ++ Alcohol +

Signos Vitales: PA: 130/70 mmhg FC: 120 x' FR: 32 x' T: 38°C.

ENFERMEDAD ACTUAL

Una semana después del tratamiento con sulfadoxina, Pirimetamina, fenitoína, y prednisona, comienza a presentar eritema el cual comienza por cara y luego se fue extendiendo progresivamente por cuello, tronco, y extremidades, aproximadamente en el transcurso de 5 días este eritema se torna maculopapuloso, se añade alza térmica de 41°C, que no cede a antitérmicos, se acompaña de odino-disfagia, la cual fue inicialmente para sólidos y luego a líquidos, horas previas a su ingreso hay manifiesto edema labial, bpalpebral, malar y disuria.

Además la mucosa oro faríngea se encontraba eritematosa, hipertrófica, había presencia de lesiones tipo Perleche en lengua y paladar. Abundantes pápulas en pabellón auricular. En ojos había inyección conjuntival y presencia de secreciones serosas. Se añade compromiso respiratorio (tos, dificultad respiratoria).

De acuerdo a ello, inicia tratamiento con Buches de difenhidramina, fluconazol, y betametasona-gentamicina tópicas para las lesiones cutáneas. Concomitantemente se realizan interconsultas a un equipo de especialistas multidisciplinario (Neumología, Infectología, Oftalmología, Terapia del Dolor, Terapia Intensiva, Cirugía Plástica y General, Hematología)

Al tercer día de su ingreso las lesiones evolucionan en placas, vesículas y ampollas en brazos, hay maculas a nivel palmar y plantar, Signo de Nikolsky+. Las grandes ampollas y flictenas al romperse dejan lecho sensible y doloroso. La Conjuntiva permanece inflamada y hay aparición de secreciones purulentas. Se instaura tratamiento con altas dosis de Inmunoglobulina Humana (Pentaglobina) a dosis de 400 mg/kg de peso/día durante 5 días.



Al octavo día del tratamiento las lesiones se expanden, hay un desprendimiento epidérmico masivo, principalmente en tronco y extremidades, dejando el lecho sensible y doloroso. Al siguiente día comienza la reepitelización, disminuye el dolor, continúan desecándose las ampollas en brazos, palmas y plantas de los pies.



Al décimo día, presenta un pico febril, y se exacerban las lesiones conjuntivales. Se toman muestras para cultivos de secreciones oculares, del conducto auditivo y líquido de las ampollas. Luego de 3 días el paciente mejora su estado general, oftalmología descarta la presencia de sinequias y adherencias conjuntivales, se mantiene hipersensibilidad de la mucosa oral, hay desprendimiento de la epidermis de plantas de los pies. Se obtienen resultados de los cultivos dando como resultado Positivo la colonización con *Pseudomona Aeruginosa*, *Estafilococo Coagulasa Negativo*. Se añade Ácido Fusídico para tratar lesiones abiertas y mupirocina para fisuras de pies y manos.

Para el día 21, luego de realizar curaciones periódicas con soluciones antisépticas, desbridamientos continuos, manejo tópico de las lesiones, se logra mejoría notable de las lesiones cutáneas. Hay recuperación total de lesiones y Ulceras corneales.

Otros Aspectos

Durante su estancia, pese a su recuperación en las lesiones dérmicas y oftalmológicas, presenta una serie de complicaciones las cuales no permitieron una favorable evolución en la parte clínica. Mencionamos las más importantes:

En cuanto al Análisis de laboratorio:

- Leucopenia permanente (valores $< 4\ 000 \times \text{mm}^3$)
- Cultivos Positivos en piel, orina y sangre para: *Candida no albicans*, *Pseudomona Aeruginosa*, *Estafilococo Coagulasa Negativo*. Multiresistencia a varios Antibióticos.
- Anemia Severa (Hematíes $219\ 000 \times \text{mm}^3$, Hb: 6 g/dl, Hematocrito: 18 %)
- Plaquetopenia, llegando incluso a niveles indetectables ($< 5\ 000$)
- Hipoalbuminemia.
- Hepatotoxicidad, elevación significativa de transaminasas debido a terapia multifarmacológica.
- Linfocitos CD4 < 200 células/ μL .

Las Complicaciones más importantes fueron:

- Neumonía Nosocomial
- Síndrome de Distress Respiratorio Agudo
- Candidemia (*Candida No albicans*)
- Neumoperitoneo por Perforación Gástrica Espontánea
- Anafilaxia Post Transfusión Sanguínea.
- Shock Séptico con fallo multiorgánico, por lo cual fallece luego de 49 días de permanecer hospitalizado.

DISCUSIÓN Y COMENTARIO

Se considera que el manejo clínico y el tratamiento de la NET continúan en estudio, pero se acepta que la primera y más importante medida es la retirada del o los fármacos relacionados a la aparición de síntomas (1). Este grupo de pacientes deben ser manejados por un equipo multidisciplinario de especialistas, con especial atención a los inmunocomprometidos por VIH. Las razones exactas del elevado porcentaje de reacciones adversas a fármacos en pacientes VIH no están totalmente claras, pero se evidencia un mecanismo combinado entre la deficiencia de glutatión y la acetilación lenta de ciertos fármacos pueden ser responsables (8 y9). La N-Acetilación hepática de las sulfamidas produce metabolitos no tóxicos. En los acetiladores lentos esta vía es insuficiente y las sulfamidas son entonces metabolizadas por la vía oxidativa del citocromo P450 que conduce a un compuesto tóxico de tipo hidroxilamina. Además el glutatión, que es el encargado de la depuración de la hidroxilamina tóxica, es deficitario en pacientes con SIDA, lo que explicaría la mayor frecuencia de toxicodermias en razón de la no depuración del tóxico.(9)

Consideramos que el uso de la combinación sulfadoxina/pirimetamina es inapropiada para el tratamiento de pacientes con *Toxoplasmosis Cerebral* VIH+(10), algunos autores han sugerido el empleo de la fórmula Clindamicina/Pirimetamina la cual ha dado buenos resultados en pacientes no inmunocomprometidos, pero igual de desalentadores en los VIH+(10). Este aspecto debería ser estudiado a futuro en busca de nuevas alternativas las cuales tengan menores efectos adversos.

Los avances en el conocimiento de la fisiopatología de la NET, en base al descubrimiento de la relación existente entre el receptor de apoptosis FAS del queratinocito y su ligando, con el proceso causal de la NET, se ha propuesto el uso de Inmunoglobulinas Humanas Intravenosas como tratamiento. Incluso en pacientes VIH+(11). Nuestro paciente logró una notable mejoría durante su administración, pero lamentablemente debido a sus complicaciones multiorgánicas falleció.

Bibliografía

1. Pereira FA, et. Toxic Epidermal Necrolysis. *J Am Acad. Dermatol.* 2007 ; 56(2); 181 – 200
2. Rojeu JC, Guillaume JC, Fabre JP, Penso D, Flechet ML, Girre JP. Toxic Epidermal Necrolysis Lyell syndrome: incidence and drug etiology in france, 1981 -1985. *Arch Dermatol* 1990; 126: 37-42.
3. Saiag P, Caumes E, Chosidow O et. Al. Drug-induced toxic epidermal necrolysis (Lyell síndrome) in patients infected with human immunodeficiency virus. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 567-574
4. Contassot E, Gaide O. French LE, Death receptors and apoptosis. *Dermatol Clin* 2007; 25: 487-501.
5. Lyell A. Toxic Epidermal necrolysis: an eruption resembling scalding of the skin. *Br. J Dermatol* 1956; 68: 355-61.
6. García JJ, Roujeau JC Cruces PM. Necrólisis epidérmica tóxica y Síndrome de Stevens-Johnson clasificación y actualización terapéutica. *Actas Dermosifiliograf* 200; 91: 541-551.
7. Sidwell RU, Swift S, Yan CL, Porter W, Thompson EM, Clark JA, Bunker CB. Treatment of toxic epidermal necrolysis with intravenous immunoglobulin. *Int J. Clin Pract* 2003; 57: 643-645
8. Harb GE, Jacobson MA. Human immunodeficiency virus (HIV) infection. Does it increase susceptibility to adverse drug reactions? *Drug Safety* 1993; 9: 1-8.
9. Lee BL, Moore L, Wilson, Benowitz NL, Wong D, et. Al. Increased prevalence of slow acetylator status in patients with acquired immunodeficiency syndrome. Abstract of the ninety- third Annual Meeting of the American Society of Clinical Pharmacology ant Therapeutics, 1992; 51: 183.
10. Dannemann B, McCutchan JA, Israelski D, et al. Treatment of toxoplasmosis encephalitis in patients with AIDS. A randomized trial comparing pyrimethamine plus clindamycin to pyrimethamine plus sulfadiazine. *Ann Int Med* 1992; 11: 33-43.
11. Viard I, Wehrli P, Bullani R, Schneider P, Holler N, Salomom D et al. Inhibition of Toxic Epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science* 1998; 282: 490-493.