



CASOS CLÍNICOS

NECRÓLISIS EPIDÉRMICA TÓXICA, A PROPÓSITO DE UN CASO

TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS, A CASE REPORT

Dr. Ramiro Tapia Marca *, Dra. Patricia Villarroel Saldias **

RESUMEN

Introducción: La necrólisis epidérmica tóxica (NET) son reacciones cutáneas más severas que ocurren en los niños. Los medicamentos son los principales inductores del problema. Se ha empleado inmunoglobulina humana intravenosa (IGIV) en problemas autoinmunes de la piel, incluyendo reacciones cutáneas severas por medicamentos. **Informe del caso:** Paciente de seis años de edad con antecedentes de haber recibido 3 semanas previas cefalosporina de tercera generación, es internada por cuadro clínico de tres días con alzas térmicas, rinorrea, estornudos, náuseas, odinofagia, disfagia, hiporexia, hiperemia conjuntival, tos, episodios de desaturación y erupción cutánea que se inició en la cara y se extendió al tronco y extremidades. Examen físico. Paciente decaída, febril, en mal estado general, aparición de lesiones cutáneas eritematosas maculopapulares con rápida evolución a formación de flictenas con desprendimiento de la epidermis (Nikolski positivo), con afectación mayor al 30% de superficie corporal. Se observó conjuntivitis no purulenta; eritema y hemorragia de encías y labios, informe de anatomía patológica de lesiones cutáneas concluyó en NET. Se le administró IGIV a 1 g/kg/dosis/día. Al segundo día y segunda dosis, las lesiones cutáneas mejoraron. **Discusión.** La IGIV se ha utilizado en niños con reacciones cutáneas severas inducidas por drogas, con respuesta favorable, a partir de la 2 dosis de su administración.

Palabras clave: Necrólisis epidérmica tóxica, exantema, inmunoglobulina, lesiones maculares.

ABSTRACT:

Introduction: Toxic epidermal necrolysis (NET) are more severe skin reactions that occur in children. Medications are the main inducers of the problem. Human intravenous immunoglobulin (IGIV) has been used in autoimmune skin problems, including severe skin reactions from medications. **Case report:** Six-year-old patient with a history of having received third generation cephalosporin 3 weeks previously, hospitalized for a clinical picture of three days with thermal rises, rhinorrhea, sneezing, nausea, odynophagia, dysphagia, hyporexia, conjunctival hyperemia, cough, episodes of desaturation and skin rash that started on the face and spread to the trunk and extremities. **Physical exam.** Decayed, feverish patient, in poor general condition, appearance of maculopapular erythematous skin lesions with rapid evolution to formation of blisters with detachment of the epidermis (Nikolski positive), with involvement greater than 30% of body surface. Non-purulent conjunctivitis was observed, erythema and bleeding gums and lips, report of pathological anatomy of cutaneous lesions concluded in NET. IGIV was administered at 1 g/kg/dose/day.

* Médico Pediatra, Residente 2do año de Terapia Intensiva Pediátrica. Hospital Materno Infantil. La Paz-Bolivia

** Médico Residente 3er año de Pediatría. Hospital Obrero N°2. Cochabamba-Bolivia.

On the second day and second dose, the skin lesions improved. Discussion. IVIG has been used in children with severe drug-induced skin reactions, with a favorable response, from the 2nd dose of administration.

Key words: Toxic epidermal necrolysis, rash, immunoglobulin, macular lesions.

INTRODUCCIÓN

La necrólisis epidérmica tóxica (NET) es la reacción cutánea más severa que ocurren en los niños. Los medicamentos son los principales inductores del problema. Se estima que se presentan cada año de 1-2 casos/millón, 20% en niños y adolescentes 1.

La mayoría de las publicaciones muestran solo un bajo número de pacientes pediátricos; las modalidades de tratamiento son lejos de ser homogéneo, lo que dificulta sacar conclusiones reales sobre terapia adecuada 2. En cuanto a la etiología puede ser desencadenado por infecciones tales como *Mycoplasma pneumoniae*, virus (Coxsackie, Influenza, Epstein-Barr, VIH, herpes simples), bacterias (estreptococo b-hemolítico, grupo A), micobacterias y difteria, *Rickettsia*; varios fármacos (sulfas, ampicilina, penicilina, amoxicilina, cefalosporina, eritromicina, griseofulvina, cloranfenicol, antituberculosos, ciprofloxacino, difenilhidantoína, fenobarbital, carbamacepina, ácido valpróico, alopurinol, naproxeno, ibuprofeno, oxicanes, acetaminofén (antiinflamatorios no esteroideos [AINE]), algunas vacunas (antivaricela, antisarampión y rubéola, antihepatitis B), aunque éstas en un menor número de reportes; también neoplasias (carcinomas, linfomas) pueden conducir a esta enfermedad 1,2.

En la fisiopatogenia, se ha identificado un proceso inflamatorio agudo consecutivo a la acción de complejos inmunes mediados por hipersensibilidad 3.

La superposición clínica, etiológica e histopatológica entre el síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y NET justifica considerarlas juntas. Cuando el desprendimiento epidérmico es menos del 10% del área de superficie corporal se considera como SJS, cuando afecta

a más del 30%, como NET, y entre 10 y 30%, ya que SJS/NET se superponen. La participación de las membranas mucosas no ayuda a discriminar entre ambas entidades, por lo tanto, es frecuente en ambas 4.

Se ha empleado inmunoglobulina humana intravenosa (IGIV) en problemas autoinmunes de la piel, incluyendo reacciones cutáneas severas por medicamentos 4.

Presentamos el caso de una niña con NET que recibió IGIV.

Caso clínico

Escolar, sexo femenino de 6 años de edad, hospitalizada en la Unidad de Terapia Intermedia Pediátrica del Hospital Materno Infantil, antecedente 3 semanas antes del cuadro actual, infección urinaria tratada con Cefixime por 7 días.

Cuadro clínico de 3 días de evolución caracterizado por presentar alzas térmicas no cuantificadas, rinorrea, estornudos, náuseas, odinofagia, disfagia, hiporexia, hiperemia conjuntival asociándose horas posteriores mayor compromiso del estado general, tos, episodios de desaturación hasta 65%, recibe una dosis de Cefotaxima del centro de referencia, presentando edema palpebral, eritema facial con lesión escoriativa en región malar derecha, además lesiones eritematosas que no desaparecen a la presión localizadas en región cervical, tórax anterior, abdomen y miembros superiores, deterioro general del estado de conciencia con periodos de irritabilidad, somnolencia, taquicardia sostenida y desaturación, es ingresada a la Unidad de Terapia Intermedia Pediátrica.

Durante su internación se mantuvo hemodinamicamente estable, sin requerimiento de aminas-vasoactivos,

en lo respiratorio ingresa taquipneica con periodos de desaturación hasta 67% sin aporte de oxígeno, a la auscultación crepitantes en ambos campos pulmonares, con mejoría con aporte de oxígeno suplementario, mantuvo adecuada tolerancia enteral, diuresis horaria adecuada, coagulograma alterado recibió transfusión de plasma fresco congelado y vitamina K. Iniciándose tratamiento antibiótico en base de Ceftriaxona, y Clindamicina por 4 días, Azitromicina por 3 días, descontinuándose los antibióticos mencionados por reporte de cultivos negativos, ante la sospecha de un posible NET secundario a cefalosporinas. Neurológicamente no comprometido. En lo dermatológico aparición de lesiones cutáneas eritematosas maculopapulares con rápida evolución a formación de flictenas por desprendimiento de la epidermis (Nikolski positivo), con afectación mayor al 30% de superficie corporal. Región genital con secreción blanco-amarillenta, con edema y eritema. Se observó conjuntivitis no purulenta; eritema y hemorragia de encías y labios. Laboratorio con anemia, linfopenia y elevación transitoria de enzimas del hígado; cultivos negativos, panel respiratorio negativos para: *Mycoplasma pneumoniae* y virus (Influenza, Epstein-Barr, VIH, herpes simples), serología para hepatitis B y C negativos. Perfil inmunológico dentro de valores normales para la edad (IgG, IgA, IgM, IgE, C3, C4, ENA, ANA, DNA).

Informe de anatomía patológica de lesiones cutáneas, concluye en NET. Se le administró IGIV a 1g/kg/dosis/día. Al segundo día y segunda dosis, las lesiones cutáneas mejoraron.

La paciente fue dada de alta a los 8 días, en buen estado general, con remisión de las lesiones cutáneas.

DISCUSIÓN

La incidencia global de NET es baja,

la incidencia en niños es menor que en adultos. En un trabajo previo la proporción se equilibró entre géneros 1.

La ventana de exposición a las drogas se extiende hasta 1 mes antes del inicio de la erupción 2.

El diagnóstico de la NET se apoya en el cuadro clínico característico. Es importante el antecedente del fármaco que haya recibido el paciente, sospechoso de ser el causante del problema 2,3,4. NET, descrito por Ruskin, como una lesión dérmica inducida por medicamentos. Puede ser mortal hasta en 30 a 40% de los pacientes. Aihara señala que en sus pacientes con NET la mortalidad fue 6.2 respectivamente 4.

El SSJ y la NET parecen ser variantes de la misma enfermedad con diferente severidad 5. Considerando que el área de superficie corporal afectada tiene implicación pronóstica, se le utilizó para la clasificación, así tenemos que corresponde a SSJ si el área de superficie corporal es menor al 10 % y a NET si es mayor al 30 %, los casos con superficie corporal afectada entre 10 y 30 % se consideran como superposición SSJ-NET 7. La diferencia clínica entre el SSJ y el NET es la presencia de grandes ampollas confluentes que semejan quemaduras, signo de Nikolski positivo. En el SSJ las lesiones no confluyen en forma tan marcada; las lesiones no semejan quemaduras 4.

Figura N° 1. A su ingreso, eritema malar, lesión descamativa en rostro y múltiples lesiones eritematosas en tronco.



Figura N° 2. A las 24 horas de su ingreso, lesiones hemorrágicas en labios y lesiones eritematosas generalizadas en rostro y tórax.



Figura N° 3. Lesiones vesiculares y eritematosas en palmas de ambas manos.



La mucositis de la boca y área genital como así como la conjuntivitis purulenta son síntomas acompañantes y generalmente preceden a las lesiones cutáneas en unos pocos días 5.

Figura N° 4. Signo Nicolski positivo además de mucositis y conjuntivitis.



Figura N° 5. Limitación de lesiones hasta tronco posterior a las dosis de inmunoglobulina humana.



Las anomalías de laboratorio son comunes principalmente anemia, linfopenia y elevación transitoria de enzimas del hígado; la neutropenia no es infrecuente y presagia un pobre pronóstico 5,6.

En la mayoría de los estudios pediátricos, los medicamentos estaban implicados como causa más común de SJSNET, seguido de infecciones virales 6. El mecanismo patogénico es poco conocido, sin embargo, varios estudios han demostrado que pudiera corresponder a un proceso inmunológico que lleva a apoptosis de los queratinocitos de la piel 7. Además se ha encontrado en epidermis de pacientes enfermos macrófagos y linfocitos CD8+, y en pacientes con reacciones cutáneas a fármacos se han aislado clones de CD8+ que reaccionan al fármaco desencadenante, por lo que se piensa que la epidermis puede sufrir una reacción citotóxica en donde el fármaco que ocasionó la reacción o alguno de sus metabolitos se une a la membrana de los queratinocitos convirtiéndolos en blanco de ataque celular 6,7,8.

Los dos síndromes son graves y requieren un tratamiento integral para evitar complicaciones: monitorización, soluciones endovenosas, antibióticos, apoyo nutricional, aislamiento, IGIV y cuidados de la piel. El modo de acción de la IGIV actúa sobre la apoptosis de los queratinocitos 1,2.

No se recomienda el uso de antibióticos de forma profiláctica, sin embargo, el tratamiento con antibióticos apropiados, guiado por los resultados microbiológicos debe considerarse en pacientes que muestran signos clínicos de sepsis 2.

Los pacientes con NET deben ser tratados bajo el cuidado de equipos multidisciplinarios, que deben incluir Cirujano pediátrico de quemaduras, un Intensivista, un Oftalmólogo, un Dermatólogo y enfermeras con experiencia en el manejo extensivo lesiones cutáneas 2,3.

Para concluir, nos gustaría enfatizar que NET es una verdadera condición dermatológica crítica que afecta a niños y requiere el aporte de equipos multidisciplinarios. Cualquier droga puede ser el agente causal, sobre todo los antibióticos. Un origen infeccioso siempre debe ser considerado. Los pacientes deben ser admitidos rápidamente en una unidad especializada y la interrupción de la droga ofensiva es obligatoria.

REFERENCIAS

1. Sotelo N. Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica en los niños. *Gaceta Médica de México* 2012; 148: 265-275
2. Ferrándiz C. García D. Domínguez P. García S. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children: a review of the experience with paediatric patients in a University Hospital. *JEADV* 2011; 25: 1153-59
3. Crosi A. Borges S. Estévez F. Reacciones adversas medicamentosas graves: síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. *Rev Med Uruguay* 2004; 20: 172-177
4. Sánchez V. Sánchez R. Espinosa M. Jiménez P. García J. Necrólisis epidérmica tóxica tratada con inmunoglobulina. Informe de un caso. *Acta Pediatr Mex* 2009; 30: 104-108
5. Spies M. Sanford A. Low A. Wolf S. Herndon D. Treatment of Extensive Toxic Epidermal Necrolysis in Children. *PEDIATRICS* 2015; 108: 1162-1170
6. Kühn I. Ramírez D. Gamboa J. Uso de inmunoglobulina intravenosa en el tratamiento de necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson. *An Pediatr (Barc)* 2007; 67: 68-73
7. Mauri-Hellweg D, Bettens F, Mauri D, Brander C, Hunziker T, Pichler WJ. Activation of drug-specific CD4 + and CD8 + cells in individuals allergic to sulfonamides, phenytoin, and carbamazepine. *J Immunol* 1995; 155: 462-72.
8. Forman R. Koren G. Shear N. Erythema Multiforme, Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in Children A Review of 10 Years' Experience. *Drug Safety* 2002; 25: 965-972