CASO CINICO PATOLOGICO

REVISTA ARGENTINA DE DERMATOLOGÍA
Propiedad de la Asociación Argentina de Dermatología
ISSN 1851-300X | Número de Propiedad Intelectual 20459734

Síndrome de Stevens-Johnson con evolución a necrólisis epidérmica tóxica secundario a fármaco poco frecuente. Reporte de un caso

STEVENS-JOHNSON SYNDROME WITH EVOLUTION TO TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS SECONDARY TO RARE DRUG. A CASE REPORT

Ene - Mar 2017 | Vol. 98 N°1

Caso clínico patológico
Rev. argent. dermatol. 2017; 98 (1): 21 – 30.
Publicado en línea 2017, Marzo / Published online March 2017 .
Síndrome de Stevens-Johnson con evolución a necrólisis epidérmica tóxica secundario a fármaco poco frecuente. Reporte de un caso

Autores | Contacto

DE Mendoza-Sabillón [1], JR Andrade-Romero [1, 2], L Izaguirre-Escoto [1, 2] y LE Sánchez-Sierra [2, 3]

1 Estudiante de Quinto Año. Carrera de Medicina y Cirugía. Universidad Nacional Autónoma de Honduras.
[2] Asociación Científica de Estudiantes de Medicina de la Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional Autónoma de Honduras. Tegucigalpa, Honduras.
[3] Doctor en Medicina y Cirugía. Universidad Nacional Autónoma de Honduras.
Hospital Escuela Universitario. Tegucigalpa MDC, Francisco Morazán, Honduras. Calle La Salud, contiguo a la Facultad de Ciencias Médicas.

E-mail: trabajosdeinvestigacionasocem@gmail.com

Todos los autores declaramos no tener conflicto de interés.

Recibido: 01.12.2016
Aceptado para su Publicación: 20.02.2017

RESUMEN

El síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica, son reacciones de hipersensibilidad tipo III de la clasificación de Gell y Coombs; se consideran de origen inmunológico en la que ocurre una apoptosis masiva de queratinocitos en la epidermis, provocando descamación y apariencia de piel escaldada, del 50-80% de los casos es secundaria a un fármaco. El síndrome de Stevens-Johnson tiene una incidencia de 1,2 a 6 casos por millón de personas por año, la necrólisis epidérmica tóxica es menos frecuente, difieren por la extensión de las lesiones en piel. Se presenta el caso de un paciente masculino de 84 años de edad, con antecedente de onicomicosis y pie de atleta, a quien se le inició tratamiento antimicótico con fluconazol. Siete días después desarrolló manifestaciones cutáneas de ampollas en piel y mucosas, lesiones vesiculares en brazo derecho e izquierdo, tórax anterior y hemiabdomen izquierdo; posteriormente evolucionó con arcos violáceos en piel, descamación y afectación de las vías respiratorias.
El diagnóstico y tratamiento oportuno es fundamental, para revertir la evolución natural de esta enfermedad y el tratamiento

SUMMARY

The Stevens-Johnson syndrome and the toxic epidermal necrolysis are a type III hypersensitivity reaction of the Gell and Coombs classification, considered to be of immunological origin in which massive apoptosis of keratinocytes occurs in the epidermis, causing scaling and appearance of scalded skin. It is caused by agents of infectious and pharmacological (the most common) etiology; it may be associated with malignancy or idiopathic; the SSJ has an incidence of 1.2 to 6 cases per million people per year, being NET the least common. They differ by the extent of skin lesions, but both are characterized by mucosal affectation, airway, digestive system, and urogenital tract involvement. It is presented the case of a 84-years-old patient with history of onychomycosis and athlete's foot, who started antimycotic treatment with fluconazole, developing cutaneous manifestations of blisters on the skin and mucous membranes, vesicular lesions in his right and left arms, chest and left hemiabdomen seven days later; after his hospital admittance, the patient evolved with violaceous arches in skin, desquamation, positive sign of Nikolsky, and affectation of the airways. The diagnosis and timely treatment is fundamental to reverse the natural evolution of this disease and multidiciplinary treatment ensures a better evolution of signs and symptoms.

multidisciplinario, garantiza una mejor evolución de los signos y síntomas.

PALABRAS CLAVES
síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, fluconazol, metilprednisolona.

KEY WORDS
Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, fluconazole, methylprednisolone.

INTRODUCCIÓN

La piel es uno de los órganos blancos más afectados por la reacción adversa a medicamentos, 2-5% de estas reacciones cutáneas a fármacos se consideran severas. La Organización Mundial de la Salud (OMS) define como reacción medicamentosa severa: a toda aquella que requiera hospitalización o prolongación de la misma, que ocasione discapacidad persistente o significativa, que amenace la vida o cause la muerte [1]. El síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET) pertenecen a las farmacodermias de esta categoría [2]. Consisten en una enfermedad ampollosa severa, frecuentemente causada por ingesta de medicamentos, caracterizada por desprendimiento epidérmico y erosión de las mucosas bucal, ocular y urogenital [3].

Afecta a cualquier grupo etario y el riesgo aumenta a partir de la cuarta década de la vida, especialmente en pacientes con HIV, cáncer y colagenopatías.

El SSJ fue descrito por primera vez en 1922, por los médicos americanos Stevens y Johnson, como un síndrome mucocutáneo agudo, caracterizado por conjuntivitis purulenta severa, estomatitis severa con necrosis extensa en mucosas, lesiones cutáneas, eritema multiforme vesículo-bulloso de piel, acompañado de fiebre: fue denominado “eritema multiforme like” [4,5].
En 1956, A Lyell describió cuatro pacientes con una erupción, lesiones de aspecto escaldado que llamó NET; usó el término tóxica porque creía que los síntomas sistémicos del paciente eran causados por una toxina y el término necrólisis, para nombrar la necrosis observada a nivel histopatológico de la epidermis; posteriormente, se estableció la asociación con medicamentos [1,5].

En la actualidad se consideran como dos espectros de presentación clínico-patológica de una misma entidad [6]. Son enfermedades raras, agudas y exfoliativas [7]. Se estima que la incidencia del SSJ es de 1,2 a 6 casos por millón de personas por año, siendo la NET menos común con una incidencia aproximada de 0.4 a 2 casos, por millón de personas por año [8].

Se presenta el caso de un paciente con NET secundario a un fármaco, poco frecuente y con respuesta positiva al manejo terapéutico.

REPORTE DEL CASO

Paciente masculino de 84 años de edad proveniente de la zona rural de Honduras, con antecedente de onicomicosis y pie de atleta de más de un año de evolución, a quien se le inició tratamiento antimicótico con fluconazol, sin previo cultivo de esporas de uñas. Entre 5 y 7 días después de iniciado el tratamiento desarrolló manifestaciones cutáneas de ampollas en piel y mucosas, se le brindó tratamiento en hospital de primera atención médica: hidrocortisona 300 mg, IM, STAT y difenhidramina 30 mg, IM, STAT, sin mostrar mejoría, por lo que fue trasladado a un hospital de tercer nivel donde presentó fiebre de 38.3 °C, náuseas, vómitos, diarrea de seis episodios, malestar general, prurito generalizado, lesiones vesiculares en brazo derecho e izquierdo (Fig 1), tórax anterior, hemiabdomen izquierdo que 24 horas después de su ingreso, evolucionaron a placas eritematosas de color violáceo en piel de fácil desprendimiento.

Fig 1: lesión vesicular en brazo derecho.

Al examen físico presentó signos vitales dentro de parámetros normales, se encontró síndrome de ojo seco, lesiones vesículo-ampullosas y costras en mucosa oral (Fig 2), placas eritematosas de color violáceo en piel y ampollas que drenaban espontáneamente, ampollas en pabellón auricular, tórax anterior, abdomen, genitales (Fig 3), glúteos y ano. Además presentó signo de Nikolsky positivo y desprendimiento de epidermis en extremidades (Fig 4).

Fig 2: compromiso de la mucosa oral con lesiones vesiculo-ampullosas y formación de costras.

Fig 3: A. Placas eritematosas violáceas y erosión del pabellón auricular. B. Erosión de la mucosa genital con desprendimiento de la piel.

Fig 4: signo de Nikolsky positivo. A. Desprendimiento epidérmico de la extremidad superior derecha

con erosión de la piel, posterior al rompimiento de vesículas. **B.** Desprendimiento epidérmico de extremidades superiores con formación de costras.

Tres días después del ingreso el paciente refirió dificultad respiratoria, taquipnea, broncoespasmo, sibilancias bilaterales, saturación de oxígeno de 82% e hiperglicemia de 184 mg/dl en ayunas.
A su ingreso, se lo diagnosticó como síndrome de Stevens-Johnson; posteriormente, con el incremento de las manifestaciones dérmicas evolucionó a necrólisis epidérmica tóxica (Fig 5) acompañado de desnutrición proteico calórica.

Fig 5: evolución de paciente con síndrome de Stevens-Johnson con hiperpigmentación de la piel y lesión vesicular en hemiabdomen izquierdo **(A).** Necrólisis epidérmica tóxica con extensión de las lesiones en la piel a tórax anterior, abdomen y extremidades superiores **(B).**

En el centro hospitalario de tercer nivel, se le suspendió el tratamiento antimicótico y se le indicó: metilprednisolona 1 gr, IV en infusión continua; difenhidramina 3 ml, I.V. STAT; enoxaparina 0.4 ml, SC cada 24 horas; oxacilina 2 gr, IV cada 6 horas, vancomicina 1g IV, STAT, ranitidina 50 mg, IV cada 12 horas y omeprazol 40 mg, IV cada día. Debido a los síntomas respiratorios se inició nebulizaciones con bromuro de ipratropio 1 cc, más 3 cc de solución salina al 0.9% cada 6 horas. Como tratamiento tópico se aplicó vaselina sobre las zonas afectadas dos veces al día. El paciente presentó evidente resolución de las manifestaciones clínicas, cuatro días después del inicio del tratamiento farmacológico, con posterior evolución clínica satisfactoria, acompañado de reepitelización de las lesiones dérmicas. Los valores de hiperglicemia regresaron a parámetros normales.

DISCUSIÓN

La fisiopatología del SSJ/NET incluye una reacción de hipersensibilidad tipo III de la clasificación de Gell y Coombs, produce aumento en la liberación del ligando-Fas de células mononucleares. Este se une y activa a Fas (receptor de superficie de los queratinocitos) y provoca apoptosis masiva de queratinocitos en la epidermis, provocando descamación y apariencia de piel escaldada [9].
El SSJ compromete menos del 10% de la superficie corporal (SC) con máculas eritematosas, de color púrpura o lesiones en diana atípicas no palpables, tiene una mortalidad del 5%. La superposición de SSJ/NET compromete de 10-30% de la SC, con máculas diseminadas de color púrpura o lesiones en diana atípicas planas. NET presenta desprendimiento epidérmico mayor del 30% de la SC, asociado con máculas de color púrpura, diseminadas, de bordes mal definidos o lesiones en diana atípicas

planas, con mortalidad del 25-50% [3,10-12]. Para definir estos porcentajes de extensión, se toman en cuenta las zonas que se encuentran sin epidermis, sin considerar las áreas que sólo se presentan eritematosas [1]. En este caso el paciente presentó evolución progresiva de las lesiones en piel, aumentando la extensión de las mismas respecto del SC. Por este motivo, ingresó con diagnóstico de SSJ y egresó con diagnóstico de NET.
Las etiologías de SSJ/NET, se clasifican en: agentes infecciosos, metabolitos intermedios de fármacos, asociado a malignidad e idiopática [7]. Cualquier fármaco puede desencadenar esta enfermedad, pero se han identificado más de 200 metabolitos intermedios, implicados en la aparición del cuadro, cuando se utilizan en forma prolongada. Los más frecuentes son: anticomiciales aromáticos, beta-lactámicos, sulfamidas, alopurinol, terapia antirretroviral, AINE y otros. Las infecciones micóticas, virales y bacterianas, también son patógenas implicadas en la etiología [3]. El paciente presentó una infección de etiología micótica en los pies, de evolución crónica, mayor de un año, por lo tanto, no podría atribuirse como causa del NET.
Los medicamentos son responsables del 80% de casos de NET y 50% de SSJ [1], con riesgo de desarrollarla entre 7 a 21 días después de su ingesta. Ninguna prueba es diagnóstica, salvo repetir la administración del fármaco que es éticamente inaceptable por ser potencialmente letal [9].
Este caso presentó las manifestaciones clínicas entre 5 y 7 días posteriores al inicio del antimicótico, coincidiendo con la evolución natural de la enfermedad descrita en la literatura.

Los signos y síntomas se han tratado de agrupar en tres fases. Tabla N° I [13].

Tabla Nº I	Manifestaciones clínicas [11,13]
Fases	**Signos Clínicos**
Primera Fase	Fiebre, congestión ocular, prurito, malestar a la deglución, lesiones cutáneas tempranas en tórax
	Eritema y erosión de mucosa bucal y genital
	En párpados, conjuntivitis con secreción, seudomembranas en 90% de los casos
	En algunos casos manifestaciones respiratorias y gastrointestinales
Segunda Fase	Largas áreas de desprendimiento epidérmico
	En esta etapa el signo de Nikolsky es positivo
	La extensión de las lesiones es de factor pronóstico
	Presencia de ampollas, zonas de erosión, necrosis
Tercera Fase	Secuelas, signos de hiperpigmentación o hipopigmentación de piel; atrofia de uñas.
	Ojos secos, simblefaron, entropión, lagoftalmos, queratoconjuntivitis, disminución de agudeza visual, secuelas de lesiones en mucosas oral y esofágica
	Insuficiencia exócrina pluriglandular y pancreática

Este paciente presentó signos y síntomas que coincidieron con los descritos desde la primera hasta la tercera fase, entre los más sobresalientes podemos mencionar: lesiones cutáneas con eritema, zonas de necrosis y erosión de mucosa bucal y genital, manifestaciones respiratorias y gastrointestinales secundarias al compromiso de los epitelios que recubren estos órganos; también se evidenciaron síndrome de ojo seco e insuficiencia pancreática, debido a hiperglicemia con un valor de 184 mg/dl, la que resolvió junto con los síntomas.
Las secuelas se presentan en 75% de los pacientes, consisten en hiper o hipopigmentación, distrofias ungueales, queratinización de la conjuntiva, queratoconjuntivitis, lesiones de córnea y simblefaron [4].

También podemos encontrar insuficiencia pancreática [13].
También puede estar presente el signo de Asboe Hansen (Nikolsky II o Nikolsky indirecto). En el 90% de los pacientes se ve afectada la mucosa oral, ocular y genital, aumentando el riesgo de progresión del SSJ a la NET [1,11]. El paciente presentó Nikolsky positivo, el signo de Asboe Hansen no se consignó. Como lo establece la literatura el paciente tuvo afectación de mucosa oral, ocular y genital.
Se deben considerar varios diagnósticos diferenciales tanto en niños como en adultos, tal el caso de: el eritema multiforme, el síndrome estafilocócico de la piel escaldada, enfermedad de Kawasaki, escarlatina, candidiasis, el síndrome del shock tóxico, deficiencia de Zinc, las toxicodermias, enfermedad de injerto contra huésped, lupus eritematoso sistémico, dermatitis alérgica de contacto, psoriasis, dermatosis pustulosa subcórnea, pustulosis exantemática aguda generalizada, eritema migratorio necrolítico y pénfigo vulgar [11,12,14].
El tratamiento de esta entidad consiste en dos pilares fundamentales, se debe retirar inmediatamente el fármaco causal y dar tratamiento de soporte nutricional, hidratación parenteral y corrección del desequilibrio electrolítico, además del manejo de las infecciones u otras complicaciones que se puedan presentar [1,4,15].

Las medidas farmacológicas son controversiales y ninguna con indicación específica, el inicio de la reepitelización es el mejor parámetro clínico para evaluar la eficacia del tratamiento.
Terapia inmunosupresora: ciclosporina A y corticoesteroides sistémicos.
Los esteroides se han utilizado con resultados controvertidos, ya que, se han asociado tanto a una mayor morbimortalidad como a una mejoría al emplearlos tempranamente, dexametasona IV 1.5 mg/kg/día, por tres días [4].
Medidas antiapoptóticas: utilizando inmunoglobulina humana, se recomienda cuando hay un caso confirmado de NET [4,16].
El tratamiento tópico de las heridas: se harán curaciones con solución de cloruro de sodio isotónico y posteriormente se cubren con vaselina en los sitios de presión hasta su reepitelizacion; en áreas periorificiales se recomienda utilizar mupirocina [1].
El manejo con Oftalmología es indispensable, para prevenir secuelas, el tratamiento oftalmológico comprende: lubricantes, antibióticos y esteroides tópicos [4].
En este caso el paciente se manejó con corticoesteroides y antihistamínico IV, se dio profilaxis antibiótica por la lesiones en epidermis y úlceras en mucosas. Se administró medicamentos de protección gástrica, se nebulizó con bromuro de ipratropio por los síntomas y signos de broncoespasmo. Se aplicó vaselina en las zonas lesionadas.

El diagnóstico temprano, por medio de una adecuado interrogatorio y evaluación clínica es fundamental, para identificar el tiempo de evolución y el agente desencadenante; permitiendo esto el inicio oportuno del tratamiento, evitando así mayor progresión de los síntomas y secuelas.

REFERENCIAS

1. Martínez-Cabriales SA y col. Actualidades en farmacodermias severas: síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Gac Med Mex 2015; 151: 777-787.

2. Vassallo C, Derlino F, Brazzelli V, D'Ospina RD, Borroni G. Acute generalized exanthematous pustulosis: report of five cases and systematic review of clinical and histopathological findings. G Ital Dermatol Venereol 2014; 149 (3): 281-290.

3. Martínez J, Caldevilla D, Perales R, Pérez F. Síndrome de Stevens-Johnson: a propósito de un caso de fiebre y erupción cutánea. Semergen 2012; 38 (4): 245-247.

4. Torres M. y Olmos E. Reacciones medicamentosas severas: síndrome Stevens Johnson y síndrome DRESS. Acta Med Colomb 2013; 38 (2): 76-82.

5. Harr T, French LE. Severe cutaneous adverse reactions: acute generalized exanthematous pustulosis, toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. Med Clin North Am 2010; 94 (4): 727-742.

6. Yip LW, Thong BY, Lim J y col. Ocular manifestations and complications of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: An Asian Series Allergy 2007; 62: 527-531.

7. Plazola S, Hernández N. Uso de membrana amniótica en el manejo oftalmológico agudo de la necrólisis epidérmica tóxica: presentación de caso. Rev Mex Oftalmol 2015; 30 (20): 30.

8. Tomlins PJPM, Rauz S. Triple-TEN in the treatment of acute ocular complications from toxic epidermal necrolysis. Cornea 2013; 32: 365-369.

9. Diosdado M. Síndrome Stevens-Johnson/Necrólisis epidérmica tóxica ¿Qué sabemos de ellas? Cad Aten Primaria 2014; 20: 138-139.

10. Foster CS, Parrillo SJ, Letko E y col. Stevens-Johnson syndrome treatment and management. 2015 [citado 24 Nov 2016]. Disponible en: http://emedicine.medscape.com/article/1197450- treatment – aw2aab6b6b7.

11. Hernández C, Restrepo R, Mejía M. Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Rev Asoc Colomb Dermatol 2011; 19: 67-75.

12. Rekarte S, Montalvo C, López A, Mantecón L, Fernández P. Síndrome de Stevens-Johnson con afectación mucosa predominante. Bol Pediatr 2012; 52: 29-32.

13. Sotelo-Cruz N. Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica en los niños. Gac Méd Méx 2012; 148: 265-275.

14. Instituto Mexicano del Seguro Social. Guía de Referencia Rápida para el Diagnóstico y Tratamiento del Síndrome de Stevens-Johnson / Necrólisis Epidérmica Tóxica en el adulto. México DF: Consejo de Salubridad General; 2011. Disponible en: http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/398_GPC_Diagnostico_tratamiento_SINDROME_STEVENS_JOHNSON/GRR_STEVENS_JONSON.pdf

15. Guevara R. Reporte de caso clínico: síndrome de Stevens Johnson. Med. FCM-UCSG. 2014[2016]; 18(3): 181-185. Disponible en: http://editorial.ucsg.edu.ec/medicina/article/view/613/556

16. Lezcano L y col. Necrólisis Epidérmica Tóxica. Descripción de dos casos. Erupción cutánea severa producida por fármacos comunes. Our Dermatol Online 2013; 4 (4): 517-521.