

Necrolisis epidérmica tóxica por lamotrigina

Isabel Rodríguez-Blanco, Dolores Sánchez-Aguilar y Jaime Toribio

Servicio de Dermatología. Complejo Hospitalario Universitario. Facultad de Medicina. Santiago de Compostela. España.

Resumen.—La necrolisis epidérmica tóxica (NET) es una entidad grave consistente en una erupción generalizada con formación de ampollas flácidas que afecta al menos al 30% de la superficie cutánea y que suele relacionarse con la ingesta previa de fármacos. Se describe un cuadro de NET en relación con la introducción de lamotrigina, fármaco antiepiléptico pautado en este caso para la prevención de episodios migrañosos.

Palabras clave: necrolisis epidérmica tóxica, lamotrigina, anticonvulsivos.

TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS CAUSED BY LAMOTRIGINE

Abstract.—Toxic epidermal necrolysis (TEN) is a serious entity consisting of a generalized eruption with the formation of flaccid blisters. It affects at least 30% of the cutaneous surface and is usually related to the prior ingestion of medications. We describe TEN symptoms related to the introduction of lamotrigine, an anti-epileptic drug prescribed in this case for the prevention of migrainous episodes.

Key words: toxic epidermal necrolysis, lamotrigine, anticonvulsants.

INTRODUCCIÓN

La necrolisis epidérmica tóxica (NET) es una entidad grave consistente en una erupción eritematosa, generalizada y dolorosa, con formación de ampollas flácidas que afectan al menos al 30% de la superficie cutánea y con signo de Nikolsky positivo; cursa con afectación de mucosas y, a veces, con un estado prodromático de fiebre y malestar general¹. Suele estar relacionado con la ingesta previa de fármacos hasta en el 80% de los casos², como antiinflamatorios no esteroideos, antibióticos, alopurinol y antiepilépticos. Su patogenia no está del todo clara, pero parece estar relacionada con alteraciones en el metabolismo de los fármacos al no poder detoxificarse los productos intermedios de los mismos, y actuar éstos como tóxicos directos³, o al provocar una respuesta inmunitaria desencadenante del daño epidérmico^{4,5}; se ha implicado un cierto componente hereditario y un respuesta inmunológica citotóxica^{6,7}.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Una mujer de 37 años de edad, con antecedente de migraña con aura prolongada, comenzó a recibir, por este motivo, tratamiento con lamotrigina (50 mg/día),

asociada a nicardipino (20 mg/día), ácido acetilsalicílico (100 mg/día) y omeprazol (20 mg/día); la única medicación que no había recibido previamente era lamotrigina, mientras que el resto de fármacos se habían introducido al menos 6 meses antes. A los 3 días del inicio del tratamiento comenzó con odinofagia, artromialgias y malestar general y 48 h después se instauró fiebre de 39 °C y una erupción cutánea pruriginosa que comenzó en el cuello y se fue diseminando por toda la superficie corporal. Su médico de atención primaria pautó tratamiento con antihistamínicos y corticoides orales sin mejoría. Se decidió el ingreso hospitalario en el servicio de dermatología ante la progresión del cuadro 9 días después de haberse iniciado.

En la exploración dermatológica se observaba un exantema maculopapuloso generalizado de pequeños elementos, confluentes sobre todo en la raíz de los miembros, con intenso eritema y mínima vesiculación. Las lesiones respetaban palmas y plantas. Además, presentaba inyección conjuntival y faríngea y erosiones en la semimucosa labial superior, inferior y mucosa yugal. En la espalda y miembros superiores se observaban ampollas que fueron confluyendo en los 2 días siguientes, con signo de Nikolsky positivo (fig. 1).

Se realizó una toma de biopsia de una de las lesiones ampollosas y el estudio anatomopatológico reveló un despegamiento dermoepidérmico con necrosis de la epidermis (fig. 2), y en la dermis un infiltrado mononuclear de predominio perivascular.

Se instauró tratamiento con medidas de soporte, y prednisona en dosis de 0,5 mg/kg/día, y se retiró la lamotrigina. La paciente evolucionó favorablemente y

Correspondencia:
Isabel Rodríguez-Blanco. Departamento de Dermatología.
Facultad de Medicina. San Francisco, s/n.
15782 Santiago de Compostela. España.
mejaim@usc.es.

Recibido el 15 de noviembre de 2004.
Aceptado el 13 de diciembre de 2004.



Fig. 1.—Áreas erosivas por rotura de ampollas y signo de Nikolsky positivo.

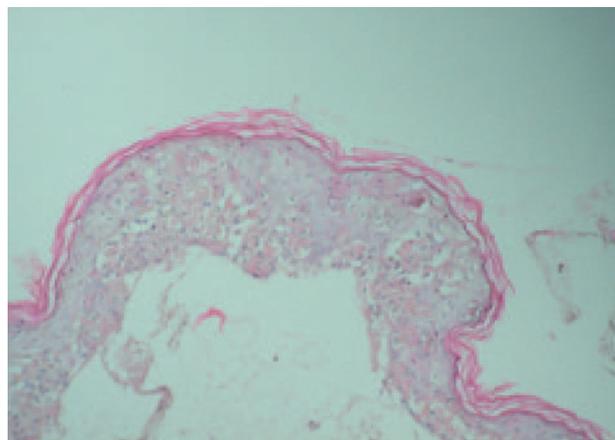


Fig. 2.—Ampolla subepidérmica con necrosis de los queratinocitos. (Hematoxilina-eosina, x200.)

fue dada de alta 20 días después con buena reepitelización de las lesiones.

DISCUSIÓN

La lamotrigina es un fármaco antiepiléptico no sedante, perteneciente a la familia de las triacinas, que comenzó a utilizarse en Europa en 1990⁴ y en España en 1993⁸. Está indicado en el tratamiento monoterápico de la epilepsia en adultos y como terapia añadida en niños y adultos^{4,8-10}, y es eficaz en las crisis parciales con o sin generalización secundaria, crisis tónico-clónicas generalizadas, crisis asociadas al síndrome de Lennox-Gastaut⁴ y crisis de ausencia⁸. Se recomienda como tratamiento de primera línea en la epilepsia idiopática generalizada de la mujer en edad fértil (incluido en el embarazo y el período de lactancia), en pacientes mayores y en aquellos con deterioro intelectual¹¹. Actualmente está siendo investigado su uso en otros trastornos como el bipolar, la adicción a la cocaína, la neuralgia del trigémino, el dolor postoperatorio¹⁰ y la migraña^{12,13}. Se estima que, aproximadamente, del 5 a 10 % de los pacientes tratados con lamotrigina experimentan una erupción cutánea^{10,14-16}, siendo mayor el riesgo en los dos primeros meses de tratamiento^{2,17} y con la asociación de valproato sódico, al inhibir competitivamente la glucuroconjugación^{5,8,10,14,15,18,19} y tener mayor afinidad por las proteínas, lo que duplica la vida media de la lamotrigina⁴. Se ha descrito una mayor incidencia de toxicodermias en niños^{10,19}, al inicio de tratamiento con dosis altas y en el escalonamiento rápido de la dosis^{4,19}.

El tratamiento de la NET consistirá en la retirada del fármaco sospechoso y de aquellos con los que exista reactividad cruzada. El uso de corticoides sistémicos sigue siendo controvertido y su administración, si se realiza, debe ser precoz, habiéndose descrito buenos resultados con el uso de ciclosporina A^{18,20} e inmunoglobulinas intravenosas^{21,22}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Suárez Fernández R, Lázaro Ochaita P. Reacciones cutáneas por fármacos. *Medicine*. 2002;90:4867-72.
2. Gómez-Criado MS, Ayani I, León-Colombo T, Ramos ML, Reneses MJ. Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis and phenytoin. Factors linked to a higher risk. *Rev Neurol*. 2004;38:1056-60.
3. Pérez Pimiento AJ, Calvo Manuel E, Lozano Tonkín C, Espinós Pérez D. Síndrome de hipersensibilidad retardada a fármacos. *Rev Clin Esp*. 2002;202:339-46.
4. Fernández-Calvo C, Olascoaga J, Resano A, Urcola J, Tuneu A, Zubizarreta J. Lyell's syndrome associated with lamotrigine. *Rev Neurol*. 2000;31:1162-4.
5. Harden CL. Therapeutic safety monitoring: what to look for and when to look for it. *Epilepsia*. 2000;41 Supl 8: 37S-44S.
6. Pérez-Hortet C, García-Almagro D, Urrutia S, Schöendorff C, López-Barrantes O. Dos casos de necrólisis epidérmica tóxica localizada asociada a radioterapia. *Actas Dermosifiliogr*. 2003;94:475-8.
7. Sachs B, Ronnau AC, Ruzicka T, Gleichmann E, Schuppe HC. Lamotrigine and toxic epidermal necrolysis. *Lancet*. 1996;348:1597.
8. Lalanza JJ, Pasamón E, Parajua JL. Hipersensibilidad a la lamotrigina. *Aten Primaria*. 2001;28:213-4.
9. Bhushan M, Brooke R, Hewitt-Symonds M, Craven NM, August PJ. Prolonged toxic epidermal necrolysis due to Lamotrigine. *Clin Exp Dermatol*. 2000;25:349-51.
10. Schlienger RG, Shapiro LE, Shear NH. Lamotrigine-induced severe cutaneous adverse reactions. *Epilepsia*. 1998; 39 Suppl 7:22S-6S.
11. Vázquez B. Monotherapy in Epilepsy. *Arch Neurol*. 2004; 61:1361-5.
12. Capuano A, Vollono C, Mei D, Pierguidi L, Ferraro D, Di Trapani G. Antiepileptic drugs in migraine prophylaxis: state of the art. *Clin Ter*. 2004;155:79-87.
13. Loder EW, Biondi DM. Off-label prescribing of drugs in specialty headache practice. *Headache*. 2004;44:636-41.
14. Vukelic D, Bozinovic D, Tesovic G, et al. Lamotrigine and toxic epidermal necrolysis. *Dermatology*. 1997;195: 307.

15. Wadelius M, Karlsson T, Wadelius C, Rane A. Lamotrigine and toxic epidermal necrolysis. *Lancet*. 1996;348:1041.
16. Duval X, Chosidow O, Semah F, Lipsker D, Frances C, Herson S. Lamotrigine versus carbamazepine in epilepsy. *Lancet*. 1995;345:1301-2.
17. Rzany B, Correia O, Kelly JP, Naldi L, Auquier A, Stern R. Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis during first weeks of antiepileptic therapy: a case-control study. *Lancet*. 1999;353:2190-4.
18. Hashim N, Bandara D, Tan E, Ilchyshyn A. Early cyclosporine treatment of incipient toxic epidermal necrolysis induced by concomitant use of lamotrigine and sodium valproate. *Acta Derm Venereol*. 2004;84:90-1.
19. Bocquet H, Farmer M, Bressieux JM, et al. Lyell syndrome and Stevens-Johnson syndrome caused by lamotrigine. *Ann Dermatol Venerol*. 1999;126:46-8.
20. Paquet P, Pierard GE. Would cyclosporin A be beneficial to mitigate drug-induced toxic epidermal necrolysis? *Dermatology*. 1999;198:198-202.
21. Mayorga C, Torres MJ, Corzo JL, et al. Improvement of toxic epidermal necrolysis after the early administration of a single high dose of intravenous immunoglobulin. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003;91:86-91.
22. De Juan Martín F, Bouthelier Moreno M, Marín Bravo MC, Melendo Gimeno J. Necrosis epidérmica tóxica tratada con inmunoglobulina intravenosa. *An Esp Pediatr*. 2002;56:370-1.