

Síndrome de Stevens-Johnson/necrolisis epidérmica tóxica tratado con inmunoglobulinas intravenosas

Manuela Yuste^a, Juan Sánchez-Estella^a, Juan C. Santos^a, M.^a Teresa Alonso^a, M.^a Teresa Bordel^a, José L. Gutiérrez^b y Tomás Zamora^c

^aUnidad de Dermatología. Hospital Virgen de la Concha. Zamora. España.

^bUnidad de Cuidados Intensivos. Hospital Virgen de la Concha. Zamora. España.

^cServicio de Anatomía Patológica. Hospital Virgen de la Concha. Zamora. España.

Resumen.—El síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la necrolisis epidérmica tóxica (NET) se engloban dentro de un mismo espectro de enfermedad, pues sólo se diferencian por el grado de despegamiento cutáneo. En la NET se ve afectada más del 30% de la superficie corporal, por lo que se convierte en un proceso grave cuya frecuencia se estima en 1,2-6 casos por millón de habitantes y año.

Se describe a un varón de 75 años que sufrió un SSJ con evolución a NET, probablemente por la ingesta de extracto de ginkgo biloba. Fue tratado con inmunoglobulinas intravenosas, con dosis de 0,5 g/kg/día durante 5 días consecutivos, con evolución favorable y sin efectos secundarios relevantes.

Es evidente que casos aislados no justifican el uso sistemático de este tratamiento, pero pueden contribuir a una mayor experiencia.

Palabras clave: síndrome de Stevens-Johnson, necrolisis epidérmica tóxica, inmunoglobulinas intravenosas.

STEVENS-JOHNSON SYNDROME/TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS TREATED WITH INTRAVENOUS IMMUNOGLOBULINS

Abstract.—Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN) are part of the same disease spectrum, but are differentiated by the degree of skin detachment. In TEN, more than 30% of the body's surface area is affected; thus, it is a serious process, whose frequency is estimated at 1.2-6 cases per million population/year.

We describe the case of a 75-year-old male who suffered from SJS which evolved into TEN, probably because of the ingestion of ginkgo biloba extract. He was treated with intravenous immunoglobulins (Ig IV) at a dose of 0.5 g/kg/day for five consecutive days, with favorable progress and no significant side effects.

It is evident that isolated cases do not justify the systematic use of this treatment, but they may help build up experience.

Key words: Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, intravenous immunoglobulins.

INTRODUCCIÓN

La necrolisis epidérmica tóxica (NET), o síndrome de Lyell, y el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) son reacciones de hipersensibilidad que se consideran formas polares clínico-patológicas de una misma entidad, por lo que puede hablarse del complejo SSJ/NET¹⁻³.

Por tanto, se sigue aceptando que los pacientes con SSJ/NET constituyen un espectro de enfermedad con lesiones similares y distinguibles del eritema multiforme (EM) por su etiología, histología, pronóstico y tratamiento⁴.

El porcentaje de superficie cutánea afectada es de gran importancia pronóstica y permite subdividir el SSJ/NET en tres grupos: a) SSJ, cuando afecta a menos del 10% de la superficie corporal; b) superposición SSJ/NET, afecta el 10-30% de superficie cutánea;

c) NET, despegamiento cutáneo superior al 30%^{1,2}. La frecuencia de la NET oscila en 1,2-6 casos por millón de habitantes y año, y la mortalidad es del 20-40%, mayor que en quemaduras de 2.º grado con extensión similar¹⁻³. Cualquier fármaco puede provocar una NET, pero los más frecuentes son sulfamidas, antiepilépticos, antiinflamatorios no esteroideos, y alopurinol. Con frecuencia, se trata de pacientes polimedicados^{1,3,5}. También hay que tener en cuenta vacunas, aditivos alimentarios, hierbas medicinales⁶, infecciones víricas, bacterianas y por micoplasma pneumoniae^{1,2}.

La NET es más frecuente en pacientes con alotrasplante medular y en aquéllos con alteraciones inmunológicas⁷. El primer episodio surge 1-3 semanas después de la actuación del agente responsable y 48 h después en las recidivas.

Para comprender la patogenia de la NET, hay que tener en cuenta que, en condiciones normales, los queratinocitos expresan receptores de muerte celular denominados Fas y Fas ligando (Fas L) en escasa cantidad. En la NET, aumenta Fas L, que se une a Fas y provoca una apoptosis masiva de queratinocitos o muerte celular^{1,2,8,9}. Algunos autores consideran la so-

Correspondencia:

Manuela Yuste. Río Coa, 34. 37008 Salamanca. España.
manuelayuste@hotmail.com

Recibido el 8 de febrero de 2005.

Aceptado el 24 de agosto de 2005.



Fig. 1.—Lesiones en escarpela en las palmas de las manos.



Fig. 2.—Despegamiento cutáneo en la espalda.

breproducción de Fas L un mecanismo de defensa de los queratinocitos^{10,11}.

A continuación describimos un paciente que comenzó con un SSJ y que evolucionó posteriormente a NET.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Un varón de 75 años, con antecedentes personales de hipertensión arterial en tratamiento con doxazosina desde hace años, hipercolesterolemia y glaucoma tomaba extracto de ginkgo biloba para mejorar el riego sanguíneo, aunque no supo especificar el tiempo exacto que llevaba ingiriéndolo. Acudió a nuestra consulta por un cuadro de 5 días de evolución que comenzó con molestias oculares y en mucosa oral. Se apreciaba hiperemia conjuntival, costros melicéricas y lesiones erosivo-costrosas en labios y endomucosa de boca. Posteriormente, surgieron le-

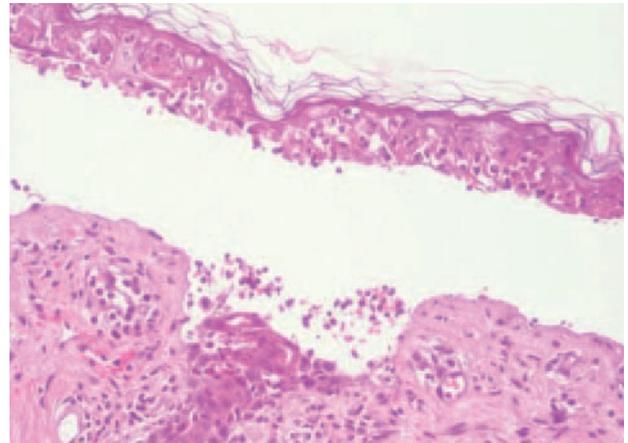


Fig. 3.—Queratinocitos necróticos y ampolla subepidérmica. (Hematoxilina-eosina, x400.)

siones en escarpela en tronco, antebrazos y manos, algunas con centro ampolloso (fig. 1). Se objetivó fiebre alta y el paciente se hallaba postrado, impresionando de gravedad.

En la analítica y la placa de tórax no se apreciaron alteraciones destacables y los hemocultivos fueron negativos. Se inició un tratamiento con dosis elevadas de corticoides intravenosos, que se mantuvieron 48 h, a pesar de lo cual se produjo una importante extensión del proceso. Las lesiones se hicieron confluyentes en la cara, tronco y extremidades superiores y provocaron amplios despegamientos con signo de Nikolsky positivo (fig. 2). Aparecieron lesiones erosivas en los genitales, aisladas en las extremidades inferiores y grandes ampollas en las plantas de los pies, que se desnudaron por completo.

Se realizó biopsia cutánea, que mostró necrosis de queratinocitos, individuales y en grandes áreas, ampolla subepidérmica y discreto infiltrado linfocitario perivascular superficial (fig. 3).

Dado que el despegamiento cutáneo fue superior al 30 %, se le diagnosticó de SSJ con evolución a NET en probable relación con la ingesta de extracto de ginkgo biloba.

Ante la escasa respuesta a corticoides sistémicos y el mal estado general, fue trasladado a la unidad de cuidados intensivos y se inició tratamiento con inmunoglobulinas (Ig) intravenosas, en dosis de 0,5 g/kg/día durante 5 días. Además, recibió antibióticos tópicos y sistémicos, heparina subcutánea, omeprazol y cuidados oftalmológicos.

A las 48 h se frenó el proceso, ya que remitió la fiebre, no aparecieron lesiones nuevas y se inició la epitelización, que se completó en 15 días. La analítica de control fue normal y el paciente sólo refería cefalea nocturna los días que se perfundieron las Ig i.v.

Como secuelas, desarrolló entropión bilateral que requirió intervención quirúrgica; tuvo eritema facial y quistes de milium, parches hipopigmentados e hi-

perpigmentados en el tronco, pérdida de uñas de manos y pies y por último, desarrolló una depresión que respondió al tratamiento.

DISCUSIÓN

El tratamiento específico de la NET continúa siendo discutido y aún no está estandarizado. En general, se puede admitir el uso de corticoides sistémicos si es breve y precoz. Con resultados irregulares se ha utilizado ciclosporina, ciclofosfamida, plasmaféresis, pentoxifilina, talidomida, n-acetilcisteína^{1,2,3,12} y, por último, inmunoglobulinas intravenosas^{9,13,14}.

Las Ig i.v. se desarrollaron a partir de 1980. Son un hemoderivado obtenido de la recolección del plasma de 10.000-20.000 donantes. En su composición, el 90 % es IgG y en menor proporción poseen IgA, IgM y otros anticuerpos. Se someten a procesos de inactivación y detección de virus (hepatitis B, C, virus de inmunodeficiencia humana [VIH]) y lúes. Su semivida es de 3 semanas^{8,9,14,15}. En 1998, Viard et al¹⁶ trataron 10 pacientes con NET con mejoría. Posteriormente, son varias las publicaciones que aportan este tratamiento, aunque teniendo en cuenta lo infrecuente del proceso, no existen grandes series^{13,17-22}.

La dosis utilizada oscila de 0,2 a 5,8 g/kg/día durante 3-5 días. Su mecanismo de acción estriba en que poseen anticuerpos anti-Fas que inhiben la interacción Fas-Fas L, responsable, para algunos autores, de la apoptosis de queratinocitos^{1,2,8,9}. Además, tienen un efecto antiinfeccioso porque se unen a antígenos microbianos. También suponen una reposición de proteínas y fluidos^{8,9,13}.

A los pacientes que reciben este tratamiento conviene realizarles previamente hemograma, función hepática y renal, IgA y serologías de hepatitis, lúes y prueba del VIH^{14,17,18}.

Sus efectos secundarios son poco frecuentes. Habitualmente son bien toleradas, aunque pueden surgir fenómenos de *flushing*, mialgias, cefaleas, reacciones de hipersensibilidad o anafilácticas en pacientes deficitarios de IgA, anemia hemolítica, meningitis aséptica, alteraciones renales (conviene disminuir la dosis en pacientes con insuficiencia renal) y episodios trombóticos por aumento de viscosidad sanguínea^{8,9}.

El uso de las Ig i.v. en NET, se justifica argumentando que, utilizadas de forma precoz, disminuyen la mortalidad, acortan la duración del proceso, son bien toleradas y no interactúan con otros medicamentos. Aunque su precio es elevado, el periodo de ingreso del paciente puede ser menor^{9,13,17}. Sin embargo, aportaciones más recientes¹⁸⁻²⁰, realizando estudios comparativos entre pacientes con NET tratados con Ig i.v. y un grupo control con NET no tratados con Ig i.v., llegan a la conclusión de que no hay diferencias estadísticamente significativas en la evolución e incidencia

de mortalidad en NET entre ambos grupos. Apuntan, además, que las Ig i.v. pueden contribuir a detener la progresión del proceso de forma más rápida, pero no influyen en la epitelización total. Por tanto, no apoyan el uso rutinario de Ig i.v. en NET, si no se realizan estudios más amplios.

En la etiología de la NET de este paciente, se implica el extracto de ginkgo biloba, ya que fue el último elemento introducido y su potencial alergénico está demostrado⁶. La buena evolución que tuvo se consideró ligada en el tiempo a la instauración del tratamiento con Ig i.v. Como efecto secundario, sólo se detectó cefalea tolerable por la noche los días de la infusión de Ig i.v.

BIBLIOGRAFÍA

- García I, Roujeau JC, Cruces Prado MJ. Necrosis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson: clasificación y actualidad terapéutica. *Actas Dermosifiliogr*. 2000;91:541-51.
- García D, García Patos V, Castells A. Síndrome de Stevens-Johnson/necrosis epidérmica tóxica. *Piel*. 2001;16:444-57.
- Fritsch PO, Sidoroff A. Drug-induced Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Am J Clin Dermatol*. 2001;1:349-60.
- Auquier-Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L, et al. Correlations between clinical patterns and causes of erythema multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol*. 2002;138:1019-24.
- Gatti CF, Rodríguez MC, Cha DM, Barquin MA. Necrosis epidérmica tóxica inducida por lamotrigina. Tratamiento con inmunoglobulina intravenosa. *Med Cutan Ibero Lat Am*. 2003;31:182-6.
- Chiu AE, Lane AT, Kimball AB. Diffuse morbilliform eruption after consumption of ginkgo biloba supplement. *J Am Acad Dermatol*. 2002;46:145-6.
- Sanwo M, Nwadiuko R, Beall G. Use of intravenous immunoglobulin in the treatment of severe cutaneous reactions in patients with AIDS. *J Allergy Clin Immunol*. 1996;98:1112-5.
- Rütter A, Luger TA. High-dose intravenous immunoglobulins: an approach to treat severe immune-mediated and autoimmune diseases of the skin. *J Am Acad Dermatol*. 2001;44:1010-24.
- Molgó M, Casasas A, Salas I. Uso de Inmunoglobulina humana intravenosa en la necrosis epidérmica tóxica. *Piel*. 2001;16:315-8.
- Nassif A, Moslehi H, Le Gouvello S, et al. Evaluation of the potential role of cytokines in Toxic Epidermal Necrolysis. *J Invest Dermatol*. 2004;123:850-5.
- Fernández-Figueras MT, Puig L. Claves para el diagnóstico dermatopatológico. Toxicodermias. *Piel*. 2002;17:74-80.
- Roujeau JC. Treatment of severe drug eruptions. *J Dermatol*. 1999;26:718-22.
- Trent JT, Kirsner RS, Romanelli P, Kerdel FA. Analysis of intravenous immunoglobulin for the treatment of toxic epidermal necrolysis using SCORTEN. *Arch Dermatol*. 2003;139:39-43.

14. Jolles S, Hughes J, Whittaker S. Dermatological uses of high-dose intravenous immunoglobulin. *Arch Dermatol.* 1998;134:80-6.
15. García J, De Miguel D, Burgaleta C. Indicaciones del empleo de inmunoglobulinas intravenosas. *Rev Clin Esp.* 2002;202:157-60.
16. Viard I, Nehrlí P, Bullani R, et al. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD 95 with human intravenous immunoglobulin. *Science.* 1998;282:490-3.
17. Prins C, Kerdel FA, Padilla RS, et al. Treatment of toxic epidermal necrolysis with high-dose intravenous immunoglobulins. *Arch Dermatol.* 2003;139:26-32.
18. Bachot N, Revuz J, Roujeau JC. Intravenous immunoglobulin treatment for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a prospective non comparative study showing no Benefit on mortality or progresión. *Arch Dermatol.* 2003;139:33-6.
19. Brown KM, Silver GM, Halerz M, Walaszek P, Sandroni A, Gamelli RL. Toxic epidermal necrolysis: does immunoglobulin make a difference? *J Burn Care Rehabil.* 2004;25:81-8.
20. Shortt R, Gómez M, Mittman N, Cartotto R. Intravenous immunoglobulin does not improve outcome in toxic epidermal necrolysis. *J Burn Care Rehabil.* 2004;25:246-55.
21. Wolf J, Tappeiner G. Treatment of toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol.* 2003;139:85-6.
22. Hebert A, Bogle M. Intravenous immunoglobulin prophylaxis for recurrent Stevens-Johnson syndrome. *J Am Acad Dermatol.* 2004;50:286-8.