

# Síndrome de Stevens Johnson relacionado con tratamiento antituberculoso

GUILLERMO VELÁZQUEZ,\* ERNESTINA RAMÍREZ,\* ELENA JUÁREZ,\* RAÚL CICERO\*

## RESUMEN

El síndrome de Stevens Johnson (SJ) se manifiesta con el uso de diversos fármacos para combatir infecciones por bacterias, virus y micoplasma. La relación entre los medicamentos antituberculosos y el SJ se ha descrito de manera excepcional. Se presentan tres casos de SJ. Uno posiblemente asociado a tiacetazona, que se utiliza poco en México, y dos a estreptomicina. Se mencionan las características clínicas observadas más importantes y se insiste en la necesidad de estar alerta ante este tipo de manifestaciones durante el tratamiento antituberculoso.

**Palabras clave:** síndrome de Stevens Johnson, tuberculosis, tiacetazona, estreptomicina.

## ABSTRACT

Stevens Johnson (ST) Syndrome has been observed with the employment of different drugs and infections by bacteria, viruses and mycoplasma. The association of antituberculous drugs and SJ is rare. Three cases are presented, one with the administration of thiacetazone and two with streptomycin. The main clinical findings are commented. The need of being alert on these clinical manifestations during antituberculous treatment is stressed.

**Key words:** Stevens-Johnson syndrome, tuberculosis, thiacetazone, streptomycin.

En 1866, Von Hebra<sup>1</sup> describió el eritema multiforme (EM) como una enfermedad que provocaba malestar general y lesiones multiformes en la piel y las membranas mucosas, con tos y fiebre frecuentes. Stevens y Johnson<sup>2</sup> detallaron un síndrome caracterizado por lesiones oculares y aparición súbita de fiebre, mal estado general y astenia acentuada. Lyell<sup>3</sup> definió la necrólisis epidérmica tóxica en 1956.

El eritema multiforme es sinónimo de síndrome de Stevens Johnson (SJ) debido a que fueron ellos quienes mencionaron la coincidencia de lesiones cutáneas y de membranas mucosas con estomatitis en la totalidad de los casos y afección de las conjuntivas en 90 a 100% de los enfermos. Este cuadro evoluciona con fiebre moderada. Las mucosas nasal y uretral también pueden afectarse. Las lesiones inician como rash mucopapular difuso, con fiebre y tos, se caracterizan por linfocitos e histiocitos perivaculares en la dermis, con necrólisis epidérmica central.

Algunos fármacos son la causa más común (30 a 40% de los casos) de SJ, entre ellos, antimicrobianos

como sulfonamidas, amoxicilina, cefalosporinas y tetraciclinas. Los antiinflamatorios no esteroides y los anticonvulsivos como la difenilhidantoína se han reportado también como factor causal;<sup>4</sup> sin embargo, los medicamentos antituberculosos se han mencionado pocas veces como causa de SJ.<sup>10,11,13</sup>

Las infecciones previas son un origen probable de eritema multiforme y de SJ, entre ellas, las infecciones de las vías aéreas superiores por virus, por *Mycoplasma pneumoniae*, *Herpes simplex* y HIV. Es difícil discriminar, en algunos casos, si los microorganismos mencionados o los fármacos utilizados son la verdadera causa de SJ.<sup>7</sup>

Existe también un mecanismo farmacodinámico relacionado con los metabolitos de las drogas que reaccionan con las proteínas de la superficie celular en la piel, membranas, mucosas y órganos viscerales como hígado y riñón. Los pacientes desarrollan linfocitos específicos para el complejo droga-célula. La reacción inmunológica está vinculada con un infiltrado de células mononucleares, de manera específica a CD8+ y a una disminución en las células CD4+ periféricas.<sup>6</sup>

El efecto antiinflamatorio de los corticoides en el tratamiento de SJ sugiere que el mecanismo es inmunológico, y es una evidencia para sustentar esta

\* Unidad de Neumología, Hospital General de México, SS. Facultad de Medicina, UNAM.

Recibido: marzo, 1999. Aceptado: mayo: 1999.



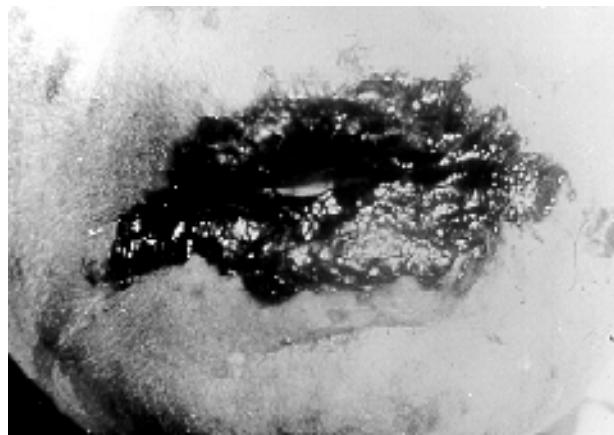
**Figura 1. Caso 1.** Masculino de 73 años. Eritema distal de los dedos y erosiones interdigitales.

patogenia. Existe también una vinculación entre HLAB15 y el eritema multiforme, y HLAB12 y el SJ con necrólisis epidémica tóxica.<sup>8</sup>

#### INFORME DE TRES CASOS

Se presentan tres casos con síndrome de Stevens Johnson, observados entre 311 pacientes registrados con tuberculosis de todas las ramas, en el lapso de junio de 1994 a junio de 1995; 298 (96%) fueron tratados con isoniacida, rifampicina pirazinamida y estreptomicina bajo el esquema de tratamiento antituberculoso acortado (TAES) y 13 con fármacos de segunda elección para retratamiento.

**Caso 1.** Paciente masculino de 73 años de edad, originario de Michoacán, con diagnóstico de tuberculosis pulmonar activa. Inició su padecimiento hace 10 años y recibió dos tratamientos acortados completos (con isoniacida, rifampicina y pirazinamida), pero continuó con expectoración positiva para BAAR. Dos años después recibió retratamiento con medicamentos no especificados sin respuesta clínica ni bacteriológica. Tenía expectoración que persistía con BAAR (+++); se practicó cultivo para *M. tuberculosis* y el estudio informó sensibilidad a isoniacida, rifampicina, protionamida, tiacetazona y pirazinamida. Se prescribió, entonces, un esquema con isoniacida, rifampicina pirazinamida-amikacina al que se agregó tiacetazona. A los seis meses, el estudio bacterioscópico para BAAR fue negativo. Al final de este lapso fue referido al Hospital General de México con lesiones vesiculares en brazos, piernas, región inguinal, dorso de las manos, en mucosa bucal, pene y región anal, acompañadas



**Figura 2a. Caso 2.** Masculino de 23 años. Erosión de la mucosa labial que afecta toda la parte interna de los labios, bermellón y costras sanguíneas.

de prurito y ulceraciones. Recibió tratamiento dermatológico con antihistamínicos y corticosteroides tópicos. Se modificó el esquema terapéutico: se suprimió la tiacetazona y la isoniacida con lo cual el síndrome mejoró y desaparecieron las lesiones dermatológicas. Se indicó pirazinamida, rifampicina, estreptomicina y etambutol y después de nueve meses la evolución fue satisfactoria, ya que la expectoración se negativizó a BAAR(-).

**Caso 2.** Paciente masculino de 23 años de edad, casado, comerciante, originario y residente de Oaxaca, acudió a consulta por traslado del Hospital de Tlalnepantla, con diagnóstico de tuberculosis pulmonar activa, reactivada, hemoptisis e hipersensibilidad a medicamentos antituberculosos no especificados. Inició su padecimiento en septiembre, hace



**Figura 2b.** Placa eritematosa, escamosa y erosionada en el pene. Lesiones eritematosivesiculosas en forma de DIANA tiro al blanco, así como otras eritematoescamosas de diferentes tamaños, aisladas y confluentes de límites difusos; evolución aguda.



**Figura 2c.** Boca después del tratamiento. Se observa mejoría, sólo presenta costras sanguíneas sobre las lesiones erosivas en remisión.

cinco años, y fue tratado por tuberculosis pulmonar con isoniacida, rifampicina y pirazinamida. Dos meses antes de su ingreso se reinstala tratamiento con los mismos medicamentos además de estreptomicina, de la cual recibió 27 ampollas. Después de la última inyección aparecieron lesiones dermatológicas en la cara interna de los muslos, así como en el tórax, el cuello y los miembros torácicos superiores con afección de las mucosas oral y rectal; la piel del pene se descamó y ulceró, al igual que la mucosa uretral. En los párpados tuvo edema y epífora coincidentes con conjuntivitis hiperémica y fiebre de 41°C. Este cuadro de carácter agudo duró 15 días y se presentó en tres ocasiones. Remitió con la suspensión del tratamiento. El enfermo no aceptó nuevos estudios y solicitó alta voluntaria; se ignora su paradero.

**Caso 3.** Paciente masculino de 52 años de edad, originario y residente del Distrito Federal. Con conducta heterosexual promiscua, diabetes mellitus y tuberculosis meníngea, ambas con tres años de evolución, fecha en que resultó HIV (+). Recibió tratamiento con isoniacida, rifampicina y pirazinamida



**Figura 3. Caso 3.** Masculino de 53 años. Lesiones erosivas cubiertas por costras meliséricas sanguíneas, vesículas y ampollas rotas, leucoplasia y áreas erosivas en la lengua.

durante seis meses, al fin del cual el examen de expectoración para BAAR fue negativo. Presentó recaída cinco meses después con BAAR (++) en expectoración y deterioro del estado general, por lo que fue hospitalizado. Se indicó, entonces, reforzar el tratamiento con estreptomicina. A las dos semanas de su ingreso tuvo una reacción de hipersensibilidad a la inyección de estreptomicina, con dermatosis diseminada, algunas zonas de engrosamiento cutáneo, enrojecimiento y ampollas generalizadas en la cabeza, el tronco y las extremidades, placas eritematosas y vasculitis erosiva, con vesículas y lesiones ulcerativas en boca, pene y región anal, de evolución subaguda con prurito persistente. Se trató con lubricantes de la piel y antihistamínicos con lo que se logró la remisión de este cuadro. Seis meses después acudió nuevamente en mal estado general y fue hospitalizado falleciendo una hora más tarde, con los diagnósticos finales de neumonía por *Pneumocystis carinii*, secuelas de tuberculosis meníngea, candidiasis orofaríngea, comprobados en necropsia, y diabetes mellitus (cuadro 1).

**Cuadro 1.** Lesiones dermatológicas y oftálmicas en tres casos de síndrome de Stevens Johnson

	Lesiones dermatológicas				Conjuntivitis	Lesiones oftálmicas	
	Bulosas	Máculas	Pápulas	Pústulas		Infecciones progresivas	Ectoprión
I	(+++)	(+++)	(+++)	(+++)	(+++)		
II	(+++)	(+++)	(+++)	(+++)	(+++)	(+++)	
III	(+++)	(+++)	(+++)	(+++)	(+++)	(+++)	(+++)

## COMENTARIO Y CONCLUSIONES

El síndrome Stevens Johnson es una reacción inflamatoria de la piel y las mucosas del tipo eritema multiforme, también se le considera como fiebre eruptiva con estomatitis y oftalmía. Tiene tres etapas: la primera es prodrómica y dura dos a cuatro semanas con síntomas respiratorios, fiebre y malestar general, se manifiesta en 50% de los pacientes; la segunda dura aproximadamente dos semanas en las que empiezan a aparecer lesiones bulbosas en la piel y mucosas, además de máculas, pápulas y pústulas cuando hay infección agregada; y la última etapa, que se caracteriza por conjuntivitis crónica no específica, que dura varios meses con inflamación progresiva, ectropión, úlceras corneales y perforación, con el tiempo hay queratinización de la conjuntiva y de la córnea, al final hay ojo seco con pérdida de la visión. El 25% de los pacientes muere y otro 25% tiene recaídas. Es un padecimiento que predomina en el sexo masculino.

Durante el tratamiento de la tuberculosis con fármacos convencionales es poco común que aparezca el síndrome de Stevens Johnson; sin embargo, se ha reportado que existe un aumento en los tuberculosos con infección por HIV-1; además, puede haber una reacción de hipersensibilidad a la tiacetazona.

Chintu-C<sup>9</sup> en Zambia, estudió 237 niños con diagnóstico de tuberculosis, 88 (37%) infectados con HIV y de éstos, 22 (9%) desarrollaron reacciones de hipersensibilidad en el curso del tratamiento. De los 22 casos, 14 recibieron isoniacida, estreptomicina y tiacetazona durante dos a cuatro semanas y ocho isoniacida, estreptomicina, tiacetazona y rifampicina. Doce (55%) niños reaccionaron en forma adversa al tratamiento, y desarrollaron SJ; la mortalidad en este grupo (n=12) fue de 91%.

Los tres casos que comunicamos son del sexo masculino, uno con TBP multirresistente, diagnóstico que recibió al final del retratamiento con isoniacida, rifampicina y pirazinamida-amikacina y tuvo reacción cuando se agregó tiacetazona; la amikacina parece no haber surtido efecto negativo. En el segundo caso, que recibió tratamiento previo con isoniacida, rifampicina y pirazinamida, y fue referido por padecer síndrome de SJ, la reacción inicial fue a la estreptomicina con isoniacida, rifampicina y pirazinamida. El tercer caso, HIV positivo, tuvo síndrome de SJ posiblemente por estreptomicina al recibir el mismo esquema y falleció a los tres meses con neumonía por *Pneumocystis carinii*. En ninguno de los tres casos el tratamiento acortado

(TAES) correlacionó previamente con SJ; la adición de tiacetazona en un paciente y de estreptomicina en los otros dos parece tener vinculación con el SJ ya que su administración coincidió con él. Además, puede sugerirse que las alteraciones dermatológicas descritas son consecuencia de una asociación medicamentosa, ya que todos los enfermos recibieron varios fármacos, y que los medicamentos que se agregaron fueron un factor desencadenante del SJ.

La diversidad de medicamentos utilizados y el tiempo prolongado en el manejo del paciente con tuberculosis, además de una inmunidad celular deficiente, podrían explicar la aparición del SJ en algunos individuos, como ocurrió en uno de los pacientes (caso 3, HIV+).

Durante el tratamiento de la tuberculosis debe considerarse la posibilidad de que haya reacciones de hipersensibilidad a los diversos medicamentos,<sup>9</sup> aunque el SJ es una manifestación rara y ocurre sólo en 0.96% de los casos, pone en peligro la vida del paciente. Cuando se presenta este síndrome debe individualizarse el esquema de fármacos antituberculosos y usar medicamentos que no provoquen una reactividad que ocasione un SJ.

## REFERENCIAS

- Huffje, Weston WL, Tonnesen MG. Erythema multiforme: critical review of characteristics, diagnostic criteria and causes. *J Am Acad Dermatol* 1983;8:763-75.
- Stevens AM, Johnson FE. New eruptive fever associated with stomatitis and ophthalmia. *Am J Dis Child* 1922;24:526-33.
- Lyella. Toxic epidermal necrolysis and eruption resembling scalding of the skin. *Br J Dermatol* 1956;68:355-61.
- Wintroub BV, Sterns RS. Cutaneous drug reactions. In: Fauci AS, et al., editors. *Harrison's principles of internal medicine*. New York: Mc Graw-Hill, 1998:307.
- Wirima JJ, Harries AD. Stevens-Johnson during anti-tuberculosis chemotherapy in HIV-seropositive patients report on six cases. *East Afr Med J* 1991;68:64-66.
- Luo C, Chintu C, Bath G, et al. Human immunodeficiency virus type-1 infection in Zambia children with tuberculosis: changing seroprevalence and evolution of a thiacetazone free regimen. *Tuber C Lung Dis* 1994;75:110-5.
- Huang RY; Liu HN; Wong Ck. Stevens-Johnson syndrome: a review of 42 cases. *Chih Taipei* 1993;51:225-30.
- Soto MJ, Fonseca CE, Contreras. Eritema exudativo multiforme. *Atlas de Dermatología*. Madrid: EMISA, 1985:132-5.
- Paterson R, Mark M, Mark K, Thao D, Jay B. Effectiveness of early therapy with corticosteroids in Stevens-Johnson syndrome: experience with 41 cases and a hypothesis regarding pathogenesis. *Ann Allergy* 1994;73:27-34.
- Stern J, Wvepper KD. Erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome. In: Samter M, et al., ed. *Immunological diseases*. Boston: Little Brown and Co. 1988:1257.

11. Chintu C, Luo C, Bath G, Raviglione M, Du Pont H, Zumia A. Cutaneous hypersensitivity reaction due to thiacetazone in treatment of tuberculosis in Zambia children infected with HIV. Arch Dis Children 1993;68:665-8.
12. Leenutaphong V, Sivayathorn A, Suttipitharm P. Stevens-Johnson and toxic epidermal necrolysis in Thailand. Int J Dermatol 1993;32:428-31.
13. Amon RB, Diamont RL. Toxic epidermal necrolysis. Arch Dermatol 1975;111:433.
14. Peter M, Elias and Peter O, Fritsch. Erytema multiforme. In: Thomas B. Fitzpatrick, et al. Dermatology in general. New York: Mc Graw-Hill, 1987:555.
15. Marfatia YS. Stevens-Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis. Arch Dermatol 1994;130:1073.
16. Roujeau JC. The spectrum of Stevens-Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis: A clinical classification. J Invest Dermatol 1994;6:285-305.

# XIV CONGRESO LATINOAMERICANO DE PARASITOLOGÍA

Acapulco, Guerrero

**Del 14 al 16 de octubre de 1999**

## **Informes**

Federación Latinoamericana de Parasitología  
Av. San Francisco Culhuacán núm. 30, Col. Presidentes Coyoacán, CP 04470,  
México, DF. Tel.: (52) 5761-99-51, 5656-38-40. Fax: (52) 5656-07-32.  
E-mail: flaprrc@df1.telmex.net.mx