



Síndrome de Stevens Johnson-necrólisis epidérmica tóxica

Stevens Johnson Syndrome-toxic epidermal necrolysis

Dinora Desireé Chávez López,* Delia Karina Maya Bautista,†
Rosa Edith Gálvez Martínez,§ Amaury González Molina¶

Citar como: Chávez LDD, Maya BDK, Gálvez MRE, González MA. Síndrome de Stevens Johnson-necrólisis epidérmica tóxica. An Med ABC. 2022; 67 (2): 137-141. <https://dx.doi.org/10.35366/106029>

RESUMEN

El síndrome de Stevens Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica son enfermedades caracterizadas por extensa necrosis de la epidermis, y afección de mucosas; pertenecen a la reacción de hipersensibilidad tipo IV mediada por efectos inmunológicos. El objetivo es elaborar una revisión del tema a través de la presentación de un caso clínico de un infante con necrólisis epidérmica tóxica y así poder resaltar el valor de un diagnóstico y tratamiento oportuno en un paciente sin comorbilidades, lo que puede evitar complicaciones y secuelas a largo plazo. Se presenta el caso de un paciente de ocho años de edad que muestra dermatosis diseminada a todos los segmentos con máculas y pápulas eritematosas, algunas lesiones en diana con necrosis central que evolucionaron a ampollas con techo necrótico, otras zonas de denudación epidérmica alternado con eritema, porcentaje de afección de 70% de superficie corporal. Signo de Nikolsky positivo, afección de mucosa oral, en tratamiento previo con ibuprofeno y metamizol, penicilina y trimetoprima y sulfametoaxazol. Se diagnostica síndrome de Stevens Johnson; se inicia gammaglobulina 2 mg/kg/día y gasas vaselinadas con favorable evolución. **Conclusión:** estas dermatosis son erupciones cutáneas raras y potencialmente fatales atribuidas con mayor frecuencia a reacciones adversas a los medicamentos, siendo el trimetoprima y sulfametoaxazol una causa común, tal como es el caso de nuestro paciente.

Palabras clave: Farmacodermia, reacción adversa a fármacos, síndrome de Stevens Johnson, necrólisis epidérmica tóxica.

ABSTRACT

Stevens Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis are characterized by extensive epidermis necrosis, with mucosal involvement, both result due to a type IV hypersensitivity reaction. The aim is review of both diseases by presenting a clinical case of an infant with toxic epidermal necrolysis, highlighting the importance of making a timely diagnosis and treatment in a previously healthy individual, preventing complications and long-term sequels. An 8-year-old male, presents with disseminated dermatosis characterized by erythematous macules, papules, and target lesions with necrotic center which evolved to blisters and areas of epidermal detachment and positive Nikolsky sign, involving 70% of body surface area. There was history of previous treatment with ibuprofen, metamizole, trimethoprim-sulfamethoxazole and penicillin. Stevens Johnson syndrome was diagnosed, treatment with intravenous immunoglobulin therapy (2 mg/kg/día) and petrolatum gauze dressings was initiated, with good response. Conclusions: These dermatological pathologies are rare cutaneous, potentially fatal diseases. They are usually related to previous pharmacologic treatment and use of trimethoprim-sulfamethoxazole is commonly found, like in this patient.

Keywords: Farmacodermia, adverse drug reactions, Stevens Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis.

* Dermatóloga pediatra. Hospital Star Médica Infantil Privado.

† Urgencióloga Pediatra Centro Médico ABC Santa Fe, Hospital Infantil de México «Federico Gómez», Ciudad de México.

§ Pediatra en Servicio de Pediatría. Centro Médico ABC Santa Fe.

¶ Neumólogo Pediatra y Servicio de Pediatría Centro Médico ABC Santa Fe, Ciudad de México.

Correspondencia:

Dra. Dinora Desireé Chávez López

E-mail: dyd_13@hotmail.com

Recibido: 10/12/2020. Aceptado: 13/10/2021.



Abreviaturas:

IGIV = Inmunogammaglobulina intravenosa.
NET = Necrólisis epidérmica tóxica.
SSJ = Síndrome de Stevens Johnson.
FASL = Ligando de Fas

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Stevens Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET) son enfermedades caracterizadas por una extensa necrosis de la epidermis, lo que conduce a la separación de áreas de la piel en la unión dermoepidérmica acompañada de afección de mucosas que pertenecen a la reacción de hiperSENSIBILIDAD tipo IV mediada por efectos inmunológicos. La enfermedad tiene un curso impredecible: una dermatosis inicialmente de apariencia benigna puede progresar rápidamente.¹

El SSJ fue descrito por dos pediatras en 1922 (A.M. Stevens y F.C. Johnson) en la ciudad de Nueva York en dos niños en quienes la enfermedad fue condicionada por infección. EL SSJ y NET son parte del mismo espectro de enfermedades y tienen etiología similar.^{2,3}

Hay pocos estudios epidemiológicos y prospectivos en la población pediátrica; sin embargo, un estudio en Estados Unidos reportó una incidencia de 6.3/100,000 para SSJ, 0.7/100,000 para SSJ/NET síndrome de superposición y de 0.5/100,000 para NET.^{1,3}

Estas enfermedades se desencadenan principalmente por la exposición a un fármaco hasta en 80% de los casos. Hasta la fecha se han asociado más de 100 fármacos con SSJ y NET, entre los que se incluyen anticonvulsivos aromáticos, antibióticos, principalmente sulfonamida, allopurinol y antiinflamatorios no esteroideos derivados del oxicam.^{4,5} Entre 20 y 25% se asocian a infecciones causadas por *Mycoplasma pneumoniae*, que está implicada como etiología especialmente en niños. Otros desencadenantes incluyen el virus de herpes simple, estreptococo, citomegalovirus, vacunas de virus vivos atenuados y vacunación contra difteria, tos ferina y tétanos.^{6,7}

El diagnóstico oportuno y la detección temprana de complicaciones, el manejo por un equipo multidisciplinario de expertos y la terapia de inmunomodulación son parte de los pilares del tratamiento.²

Mostramos un caso clínico en el que un paciente sin factores de riesgo, con diagnóstico y tratamiento oportuno muestra una evolución favorable, lo que disminuye altos costos, estancia hospitalaria prolongada y potencial mortalidad.²

El objetivo es la revisión del tema a través de la presentación de un caso clínico de un infante con ne-

crólisis epidérmica tóxica y así poder resaltar el valor de un diagnóstico y tratamiento oportuno en un paciente sin comorbilidades que puede evitar complicaciones y secuelas a largo plazo.

CASO CLÍNICO

Se trata de paciente masculino de ocho años de edad sin antecedentes de importancia, quien acude a un hospital de la Ciudad de México por presentar una dermatosis diseminada a todos los segmentos que afecta todas las superficies, de predominio en tronco y extremidades superiores constituido por máculas y pápulas eritematosas a las 24 horas, tornándose purpúricas; se detectaron algunas lesiones en diaña con necrosis central que evolucionaron a ampollas con techo necrótico, otras zonas de denudación epidérmica alternada con eritema, con un porcentaje de afección de 70% de superficie corporal a su llegada al servicio de urgencias. Signo de Nikolsky positivo, afección de mucosa oral, infección conjuntival no supurativa de seis días de evolución, fiebre de hasta 41 °C y odinofagia; a su inicio tratada con ibuprofeno y metamizol, penicilina y trimetoprima



Figura 1: Paciente con extensas áreas de necrosis epidérmica, afección de mucosa oral y conjuntival.



Figura 2: Afección de 70% de superficie corporal.

y sulfametoxazol sin mejoría. A su llegada al servicio de urgencias presenta mal estado general, se realizan laboratorios de extensión PCR 4.98 VSG 53, plaquetas 348,000, leucocitos 6,600. El paciente fue valorado por el servicio de dermatología diagnosticando SSJ. Se transfiere a terapia intensiva instaurándose gammaglobulina 2 mg/kg/día y gasas vaselinadas. Durante su estancia en terapia intensiva hemodinámicamente estable, sin datos de bajo gasto, sin apoyo aminérgico, con adecuada evolución, enviado a su domicilio a los 15 días de su ingreso (*Figuras 1 y 2*).

DISCUSIÓN

El SSJ y la NET son reacciones adversas. Se caracterizan por sensibilidad mucocutánea, erosiones hemorrágicas, eritema y desprendimiento epidérmico que se presenta como ampollas y áreas de piel denudada. NET y SSJ son dos extremos de un espectro de reacciones adversas cutáneas epidermolíticas severas.^{1,2,8} Cuando el desprendimiento epidérmico es inferior a 10% del área de superficie corporal SSJ, cuando afecta a más de 30% se considera NET, y entre 10 y 30%, superposición SSJ/NET.^{3,9}

La incidencia de SSJ y NET en la población general es de uno a dos casos por 1,000,000 respectivamente. Se sabe poco de la epidemiología en pacientes pediátricos con SSJ y NET.³ Los niños de entre 11 y 15 años de edad tienen mayor incidencia, asimismo aumenta en SSJ/NET con la edad, probablemente es resultado del incremento de prescripciones y comorbilidades que modifica los efectos de los medicamentos.¹

En relación a la etiología, se mencionan los antibióticos como sulfametoxazol-trimetoprima, tal como fue el caso de nuestro paciente; y los anticonvulsivantes como lamotrigina, fenobarbital y carbamazepina dentro de los más comunes.^{9,6,7} Otras posibles causas no relacionadas con medicamentos son infecciones por *Mycoplasma pneumoniae* y virus del herpes simple, vacunas y medio de contraste.⁹

Se han descrito varios factores de riesgo clínico, edad avanzada, susceptibilidad genética asociada a alelos HLA específicos y estados inmunocomprometidos.

Las manifestaciones cutáneas comienzan aproximadamente de siete a 21 días después del inicio del fármaco causante, mientras que la reexposición a un fármaco que previamente causó SSJ o NET puede producir cambios dentro de los dos días posteriores al inicio; por lo tanto, la identificación rápida de la droga infractora es una tarea importante y difícil. La retirada tardía del fármaco causante aumenta la mortalidad.^{4,10,11}

Los síntomas iniciales son fiebre, mialgias, artralgias, disfagia, fotofobia, inyección conjuntival. Se conoce que mínimo deben estar afectadas dos mucosas.^{4,11} Pueden presentarse erosiones, cubiertas por pseudomembranas en labios, mucosa oral, paladar y bordes laterales de la lengua.¹² En piel se observan máculas con centro purpúrico que cambian a vesículas y a ampollas. El signo de Nikolsky (sugestivo de esta entidad) consiste en hacer presión en el borde lateral de una lesión ampollosa desencadenando la separación de la epidermis; se presenta de tres a cinco días después y deja áreas de piel denudada. Las áreas afectadas son sensibles al tacto. La reepitelización comienza una semana después del inicio y puede durar tres semanas.^{3,11}

Además de las manifestaciones mucocutáneas, la afectación sistémica se observa comúnmente en múltiples casos, incluyendo sepsis, shock séptico, hepatitis, disfunción renal e insuficiencia respiratoria.¹² Nuestro paciente no contaba con factores de riesgo; esto es consistente con la literatura, que sugiere que los niños en general tienen una tasa de mortalidad más baja en comparación con los adultos, ya que la mayoría de ellos no tienen comorbilidades.⁷

Teniendo en cuenta los resultados potencialmente fatales asociados a SSJ/NET, el tratamiento médico óptimo consiste en un diagnóstico precoz junto con la interrupción inmediata del fármaco causante y el inicio rápido de la atención de apoyo. El reemplazo de líquidos y electrolitos, cuidado de heridas, soporte nutricional, control del dolor y el monitoreo de infecciones son ejemplos de cuidados de apoyo que deben considerarse al tratar con estos pacientes.^{13,14} Las terapias inmunosupresoras e inmunomoduladoras sugeridas para el tratamiento incluyen corticosteroides sistémicos, inmunoglobulinas intravenosas y ciclosporina. Sin embargo, su uso es controvertido, y ninguno se ha analizado de forma adecuada en estudios clínicos prospectivos y controlados, principalmente debido a la baja incidencia y la alta tasa de mortalidad de SSJ/NET.¹⁵

El mecanismo de beneficio de inmunogammaglobulina intravenosa (IGIV) en SSJ y NET se atribuye a su capacidad para disminuir el número de células NK y la liberación de granzima B, así como a su antagonismo de la apoptosis de queratinocitos mediada por Fas ligando. Las dosis más utilizadas de IGIV > 2 mg/kg se administran durante tres a cuatro días para reducir la mortalidad.^{7,15,16} El uso de corticosteroides es controversial.^{15,16}



Figura 3: Evolución del paciente un año después, únicamente manchas hipopigmentadas.

Las secuelas incluyen simbléfaron, triquiasis, entropión, ojos secos y riesgo de ceguera corneal si las queratopatías persistentes no se abordan. La colocación temprana de membranas amnióticas ha demostrado un beneficio en la prevención de complicaciones oculares SSJ/NET.¹⁷

CONCLUSIONES

El SSJ y la NET son erupciones cutáneas raras potencialmente fatales atribuidas con mayor frecuencia a reacciones adversas a los medicamentos, siendo el trimetoprima-sulfametoazol una causa común, tal como el caso de nuestro paciente. La identificación inmediata y la eliminación de los posibles agentes causales es una parte clave del tratamiento; como se menciona en la literatura, los niños tienden a desarrollar menos complicaciones porque tienen menos factores de riesgo. En este artículo presentamos el caso de un niño con una gran afición en la superficie corporal, únicamente tratado con gammaglobulina 2 mg/kg/día, sin requerir manejo quirúrgico, por lo que en estos pacientes sin factores de riesgo se sugiere no manipular las lesiones, mantener hidratada la piel y evitar sobreinfecciones. Nuestro paciente tuvo una adecuada evolución, logrando ser enviado a su domicilio en 16 días, sin altos costos de hospitalización. En la *Figura 3* se muestra su evolución un año después, sin presentar secuelas a largo plazo.

REFERENCIAS

- Liotti L, Caimmi S, Bottau P, Bernardini R, Cardinale F, Saretta F et al. Clinical features, outcomes and treatment in children with drug induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Acta Biomed.* 2020; 90 (3-S): 52-60. Available in: <https://doi.org/10.23750/abm.v90i3-S.8165>
- Hsu DY, Brieva J, Silverberg NB, Paller AS, Silverberg JI. Pediatric Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in the United States. *J Am Acad of Dermatol.* 2017; 76 (5): 811-817. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.12.024>
- Del Pozzo-Magaña BR, Lazo-Langner A. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children: a literature review of current treatments. *EMJ Dermatol.* 2016; 4 (1): 83-89.
- Das S, Ramkumar R. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children. *IPJD.* 2018; 19 (1): 9-14. Available in: https://doi.org/10.4103/ijpd.IJPD_120_17
- Alerhand S, Casella C, Koyfman A. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in the pediatric population. *Pediatr Emerg Care.* 2016; 32 (7): 472-476. Available in: <https://doi.org/10.1097/PEC.0000000000000840>
- Miliszewski MA, Kirchhof MG, Sikora S, Papp A, Dutz JP. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: an analysis of triggers and implications for improving prevention. *Am J Med.* 2016; 129 (11): 1221-1225. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2016.03.022>

7. Sibbald C, Puttermann E, Micheletti R, Treat J, Castelo-Soccio L. Retrospective review of drug-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis cases at a pediatric tertiary care institution. *Pediatr Dermatol.* 2020; 37 (3): 461-466. Available in: <https://doi.org/10.1111/pde.14118>
8. Harr T, French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2010; 39 (5): 1-11. Available in: [10.1186/1750-1172-5-39](https://doi.org/10.1186/1750-1172-5-39)
9. Carrasquillo OY, Santiago-Vazquez M, Cardona R, Cruz-Manzano M, Figueroa LD. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a retrospective descriptive study. *Int J Dermatol.* 2019; 58 (11): 1293. Available in: [10.1111/ijd.14493](https://doi.org/10.1111/ijd.14493)
10. Chu-Chi L, Chun-Bing C, Chuang-Wei W, Shuen-Iu H, Wen-Hung C. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: risk factors, causality assessment and potential prevention strategies. *Expert Rev Clin Immunol.* 2020; 16 (4): 373-387. Available in: <https://doi.org/10.1080/1744666X.2020.1740591>
11. Zhang AJ, Nygaard RM, Endorf FW, Hylwa SA. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: retrospective review of 10-year experience. *Int J Dermatol.* 2019; 58 (9): 1069-1077. Available in: <https://doi.org/10.1111/ijd.14409>
12. Shi T, Chen H, Huang L, Fan H, Yang D, Zhang D et al. Fatal pediatric Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. Three case reports. *Medicine (Baltimore).* 2020; 99 (12): e19431. Available in: [10.1097/MD.00000000000019431](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000019431)
13. Lalosevic J, Nikolic M, Gajic-Veljic M, Skiljevic D, Medenica L. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a 20-year single-center experience. *Int J Dermatol.* 2014; 54 (8): 978-984. Available in: <https://doi.org/10.1111/ijd.12702>
14. Lerch M, Mainetti C, Beretta - Piccoli BT, Harr T. Current perspectives on Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2018; 54 (1): 147-176. Available in: <https://doi.org/10.1007/s12016-017-8654-z>
15. McPherson T, Exton L, Biswas S, Creamer D, Dziewulski P, Newell L et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in children and young people, 2018. *Br J Dermatol.* 2019; 181 (1): 37-54. Available in: <https://doi.org/10.1111/bjd.17841>
16. Huang Y, Li Y, Chen T. The efficacy of intravenous immunoglobulin for the treatment of toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol.* 2012; 167 (2): 424-432. Available in: [10.1111/j.1365-2133.2012.10965.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2012.10965.x)
17. Ahmad MS, Frank GS, Hink EM, Palestine AG, Gregory DG, McCourt EA. Amniotic membrane transplants in the pediatric population. *J AAPOS.* 2017; 21 (3): 215-218. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.jaapos.2017.04.002>