

## Informe de un caso interesante

## Necrólisis epidérmica tóxica tratada con inmunoglobulina.

### Informe de un caso

Dr. Victor Jesús Sánchez-Michaca,\* Dr. Rafael Sánchez-Torres,\* Dra. María del Pilar Espinosa-Dzib,\* Dr. Pedro Salvador Jiménez-Urueta,\*\* Dr. José Luis García-Galavis\*

### RESUMEN

**Introducción:** El síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica toxica (NET) son las reacciones cutáneas más severas que ocurren en los niños. Los medicamentos son los principales inductores del problema en ambos síndromes. Se ha empleado inmunoglobulina humana intravenosa (IGIV) en problemas autoinmunes de la piel, incluyendo reacciones cutáneas severas por medicamentos. Presentamos el caso de una niña con NET que recibió IGIV. Revisamos la literatura sobre la utilización de IGIV en SSJ/NET en niños.

**Informe del caso:** Paciente de cinco años seis meses de edad a quien se prescribió trimetoprim-sulfametoxasol dos días antes de su ingreso. Se hospitalizó después de cuatro días de fiebre, disfagia, fotofobia y dos días de erupción cutánea que se inició en la cara y se extendió al tronco y a las extremidades. Examen físico. Paciente decaída, febril, en malas condiciones. Tenía extensas lesiones maculares vesiculo-ampulares; había escasas vesículas en el cuello. Se observó conjuntivitis no purulenta; había eritema y hemorragia de encías y labios; erosiones superficiales de paladar, lengua y genitales. Se diagnosticó NET. Se le administró IGIV a 1 g/kg/dosis/día. Al segundo día y segunda dosis final, tercer día de hospitalización las lesiones cutáneas mejoraron.

**Discusión.** La IGIV se ha utilizado en niños con reacciones cutáneas severas inducidas por drogas. Por la rareza del problema deberían realizarse estudios multicéntricos para definir dosis y realizar guías de tratamiento, comparando la eficacia de IGIV con otros tratamientos.

**Palabras clave:** Necrólisis epidérmica tóxica, exantema, inmunoglobulina, lesiones maculares.

### ABSTRACT

**Introduction:** Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN) are the most severe cutaneous reactions that occur in children. Drugs are the predominant inciting agent in both entities. Off-label use of human intravenous immunoglobulin (IVIG) has been reported in a number of autoimmune and cell-mediated blistering disorders of the skin, including severe cutaneous drug reactions. We report our experience in one child in whom IVIG was used successfully for TEN. We reviewed the results mentioned in the literature using IVIG for SJS/TEN in pediatric patients

**Case report:** A 5-year 6-month old girl was prescribed trimetoprim-sulfametoxasol. Two days later, she was hospitalized with a 4-day history of high fever, dysphagia, photophobia and a 2-day history of a skin eruption which began on the face and progressed to the upper trunk and extremities. Physical examination revealed a pale acutely ill child, with a temperature of 101°F. A few erythematous macules were present on the upper back. Vesico-bullae were scattered over the face, and were especially prominent in the trunk and the extremities. A few intact vesico-bullae were also present on her neck. Mucous membrane examination showed bilateral nonpurulent conjunctivitis; hemorrhagic crusts of the lips, and superficial erosions of the tongue, hard palate, and genital labia. The clinical diagnosis of TEN was made. Intravenous immunoglobulin (IVIG) was begun at 1.0 g/kg/dose/daily. After the 2 daily dose of IVIG the patient was afebrile and her cutaneous disease was in remission.

**Discussion:** IVIG seems to be a useful and safe therapy for children with severe cutaneous drug reactions. Well-controlled, prospective, multicenter clinical trials are needed to determine optimal dosing guidelines and to compare the efficacy and safety of IVIG with other potentially effective modalities

**Key words:** Toxic epidermal necrolysis, immunoglobulin, exanthema, maculate lesions.

\* Pediatra Adscrito Hospital Torre Médica

\*\* Cirujano Pediatra. Jefe Cirugía Pediátrica

Centro Médico Nacional 20 de Noviembre (ISSSTE).

Correspondencia: Dr. Pedro Salvador Jiménez-Urueta. Centro Médico Nacional 20 de Noviembre (ISSSTE). Felix Cuevas 540, colonia del Valle. México 03100 D.F.

Recibido: agosto, 2008. Aceptado: febrero, 2009.

Este artículo debe citarse como: Sánchez MV, Sánchez TR, Espinosa DMP, Jiménez UPS, García GJL. Necrólisis epidérmica tóxica tratada con inmunoglobulina. Informe de un caso. Acta Pediatr Mex 2009;30(2):104-8.

**L**a frecuencia del síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y de la necrólisis epidérmica tóxica (NET) o síndrome de Lyell, es baja, con aproximadamente 1.5 a 2 casos por millón por año en la población general.<sup>1</sup> La necrólisis epidérmica tóxica es una erupción cutánea grave<sup>12,13</sup> Fue descrita por Ruskin en 1948 y posteriormente por otros autores,<sup>1,3</sup> bajo diversos nombres como síndrome de Lyell, eritrodermia bulosa, epidermólisis aguda tóxica universal. En 1956 Lyell describió cuatro casos con el nombre necrólisis epidérmica tóxica, la denominación que prevalece actualmente.<sup>12</sup> Los casos de NET se presentan con extensas lesiones en piel y alta mortalidad: en series grandes se refiere un 30%.<sup>1,2</sup> La sepsis es la principal causa de muerte.<sup>3</sup> La terapia es la misma en el SSJ/NET, monitorización, administración de líquidos y electrolitos, soporte nutricional, cuidado meticuloso de las heridas, control del dolor y de la infección.<sup>2</sup> El uso de esteroides sistémicos es discutido y controvertido.<sup>5,6</sup> La inmunoglobulina intravenosa (IGIV) se ha utilizado en enfermedades autoinmunes de piel incluyendo NET.<sup>9-11,14</sup> Presentamos el caso de una niña con NET tratada con IGIV con lo que su problema se resolvió satisfactoriamente.

#### INFORME DEL CASO

Niña de cinco años seis meses de edad, sin antecedentes de importancia previos. Recibió trimetroprim con sulfametoazol y nimesulide durante cuatro días y exposición a la luz solar por el mismo tiempo porque se pensó que tenía una infección en la piel. La lesiones cutáneas evolucionaron rápidamente, apareció fiebre, tos, disfagia y ataque al estado general. Dos días después aparecieron lesiones generalizadas: grandes ampollas confluentes sobre todo en el tronco y en las extremidades. Examen físico. Paciente febril, con ataque al estado general decaída en malas condiciones generales. Mostraba lesiones en las mucosas, conjuntivitis bilateral no purulenta, eritema con hemorragia de labios, encías y paladar duro (Figura 1); lesiones eritematosas en cuello; vesículas y ampollas prácticamente en todo el cuerpo (90%) (Figuras 2 y 3), que semejan grandes quemaduras; signo de Nikolski positivo (desprendimiento de la epidermis) y pérdida de piel en algunas áreas. Biometría hemática: Hb 11.4, Hto 35, leucocitos 8900, neutrófilos 75%, linfocitos 20%, eosinófilos 3%, basófilos 2%. Química sanguínea: Na 129, K 4.5, proteínas totales 6, albúmina 3.2, globulina



**Figura 1.** A su ingreso. Lesiones eritematosas y hemorrágicas en labios.



**Figura 2.** Lesiones eritematosas en cuello, vesículas y ampollas en todo el cuerpo.



**Figura 3.** Signo de Nikolski positivo.

2.8; hemocultivo negativo; examen general de orina normal.

Se le implantó un catéter central y se inició tratamiento con doble esquema antimicrobiano de clindamicina y cefotaxima. Se le administraron líquidos endovenosos. Adicionalmente se administró inmunoglobulina intravenosa humana a 1 g/kg/dosis durante dos días y metilprednisona a 20 mg/kg/día por 15 días. Hubo mejoría evidente y se limitó la respuesta inflamatoria, se reabsorbió el líquido trasudado de las lesiones cutáneas; se epitelizaron las áreas denudadas. Mejoró el apetito progresivamente y no fue necesaria la alimentación parenteral.

El tratamiento tópico se hizo con mupirocina, óxido de zinc, fisiogel y metilcelulosa oftálmica con buena respuesta.

La paciente egresó en buenas condiciones, con reepitelización de las áreas de lesión, aunque con descamación en las áreas afectadas (Figuras 4, 5 y 6), con erosiones y sangrado fácil en labios pero sin compromiso de la cavidad oral, glúteos y tronco. Las áreas de las palmas y las plantas se hallaban en proceso de regeneración. Tenía buen estado general, sus últimos exámenes de laboratorio fueron normales. Estuvo hospitalizada ocho días. A su egreso se habían reducido los esteroides; se le prescribió tratamiento tópico humectante.

## DISCUSIÓN

El diagnóstico de la NET se apoya en el cuadro clínico característico. Es importante el antecedente del fárma-



Figura 4. Mejoría parcial de las lesiones 48 h después de la administración de inmunoglobulina.



Figura 5. Mejoría notable de las lesiones epidérmicas después del sexto día de la administración de inmunoglobulina.

co que haya recibido el paciente, sospechoso de ser el causante del problema.<sup>23,25</sup> El síndrome de Lyell o NET, descrito por Ruskin,<sup>14,15</sup> es una lesión dérmica inducida por medicamentos. Puede ser mortal hasta en 30 a 40% de los pacientes.<sup>21,22</sup> Sin embargo, hay informes en los que se refiere que este desenlace ha disminuido considerablemente. Aihara<sup>30</sup> señala que en sus pacientes con SSJ y NET la mortalidad fue de 1.9 y 6.2 respectivamente.

Los antibióticos, los anticonvulsionantes y los antiinflamatorios no esteroideos son los que han permitido este beneficio.<sup>29</sup> Se ha considerado en la patogénesis, un aumento de la sensibilidad al sulfametoxasol, dosis/dependiente de los linfocitos T, sobre todo las células asesinas CD4. Se ha encontrado además, que las CD8 infiltran las zonas de la piel lesionadas en estos pacientes, lo que sugiere un mecanismo mediado por estas células.<sup>34,35</sup>



**Figura 6.** Reepitelización de las áreas lesionadas después del sexto día de la administración de inmunoglobulina.

Nuestra paciente recibió trimetroprim-sulfametoxasol antes del inicio de los síntomas. Se considera que se deben suspender las drogas que iniciaron el problema para evitar mayor daño.<sup>4,26</sup> Las lesiones dérmicas del NET se caracterizan por grandes ampollas, que involucran hasta un 90% de la superficie corporal;<sup>29</sup> nuestra paciente sólo tenía limpias algunas zonas del cuello. La diferencia clínica entre el SSJ y el NET es la presencia de grandes ampollas confluentes que semejan quemaduras, el signo de Nikolski positivo. En el SSJ las lesiones no confluyen en forma tan marcada; las lesiones no semejan quemaduras y la afección de las mucosas es menor.

Los dos síndromes son graves y requieren un tratamiento integral para evitar complicaciones: monitorización, soluciones endovenosas, antibióticos, apoyo nutricional, aislamiento, esteroides, IGIV,<sup>9-13,18</sup> y cuidados de la piel.

El uso de esteroides continua siendo motivo de controversia; sin embargo, muchos autores los utilizan,<sup>4,7,16,17,19</sup> incluso asociado a IGIV, como en nuestro caso. Pereira<sup>33</sup>

refiere que la combinación es útil. El modo de acción de la IGIV es complejo y se siguen estudiando los mecanismos involucrados en la patogénesis. Recientemente se ha demostrado que la IGIV tiene efecto directo sobre los queratinocitos; que actúa bloqueando los linfocitos CD95,<sup>35</sup> que los linfocitos CD4 Y CD8 pueden ser importantes en la patogénesis de ciertas erupciones cutáneas induciendo citotoxicidad por los linfocitos T.<sup>22,26-28,31,35</sup> Se sugiere que tienen un efecto sobre la apoptosis de los queratinocitos y es inhibida por la IVIG. Esto mejora la evolución de los enfermos.

La respuesta a la IGIV<sup>20,24</sup> es la estabilización de las lesiones dérmicas desde que se inicia la medicación, lo que contribuye a reducir la mortalidad.<sup>26,30</sup> Sin embargo, se requieren estudios multicéntricos controlados, prospectivos, pues muchos artículos se refieren a casos aislados o recopilación de casos.<sup>34</sup> En México, Kühn publicó dos casos de niños uno con SSJ y uno con NET tratados con inmunoglobulina con buen resultado.<sup>32</sup> El seguimiento de nuestra paciente a un año revela que no tiene problemas ni nuevas lesiones cutáneas; que su recuperación es total. El papel de la IVIG debe considerarse como fundamental en el tratamiento inicial de este tipo de lesiones, pues las mejora y disminuye la morbilidad.

## REFERENCIAS

1. Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med* 1994;331:1272-85.
2. Becker DS. Toxic epidermal necrolysis. *Lancet* 1998;351:1417-20.
3. Huff JC, Weston WL, Tonnesen MG. Erythema multiforme: a critical review of characteristics, diagnostic criteria, and causes. *J Am Acad Dermatol* 1983;8:763-5.
4. Garcia-Daval I, LeCleach L, Bocquet H, et al. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: does early withdrawal of causative drugs decrease the risk of death? *Arch Dermatol* 2000;136:323-7.
5. Patterson R, Miller M, Kaplan M, et al. Effectiveness of early therapy with corticosteroids in Stevens-Johnson syndrome: experience with 21 cases and a hypothesis regarding pathogenesis. *Ann Allergy* 1994;73:27-34.
6. Ting HC, Adam BA. Erythema multiforme—response to corticosteroids. *Dermatologica* 1984;169:175-8.
7. Halebian PH, Corder VJ, Madden MR, et al. Improved burn center survival of patients with toxic epidermal necrolysis managed without corticosteroids. *Ann Surg* 1986;204:503-12.
8. Special symposium. Corticosteroids for erythema multiforme? *Pediatr Dermatol* 1989;6:229-50.
9. Colsky AS. Intravenous immunoglobulin in autoimmune and inflammatory dermatoses. A review of proposed mecha-

- nisms of action and therapeutic applications. *Dermatol Clin* 2000;18:447-9.
10. Rutter 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.
  11. Schwartz SA. Intravenous immunoglobulin treatment of immunodeficiency disorders. *Pediatr Clin North Am* 2000;47:1355-69.
  12. Mato GM, Travia A, Ziino O. The use of intravenous high-dose immunoglobulins (IVIG) in a case of Stevens-Johnson syndrome. *Pediatr Med Chir* 1992;14:555-6.
  13. Carrillo ER, Elizondo AS, Sánchez ZM, Vinoso PP, Cedillo TH, Carrillo CJ. Toxic epidermal necrolysis. *Gac Med Mex* 2006;142(4):337-40.
  14. Domoukos A. Tratado de dermatología. 4ed. La Habana: Editorial Científico-Técnica; 1998. p.134-5.
  15. Cedrón HA. Necrólisis epidérmica: revisión bibliográfica y casuística. *Rev Cubana Pediatr* 1985;57(3):345-6.
  16. Morici MV, Galen WK, Shetty AK, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for children with Stevens-Johnson syndrome. *J Rheumatol* 2000;27:2494-7.
  17. Straussberg R, Harel L, Ben-Amitai D, et al. Carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome treated with IV steroids and IVIG. *Pediatr Neurol* 2000;22:231-3.
  18. Tristani-Firouzi P, Petersen MF, Saffle JR, et al. Treatment of toxic epidermal necrolysis with intravenous immunoglobulin in children. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:548-52.
  19. Samimi SS, Siegfried E. Stevens-Johnson syndrome developing in a girl with systemic lupus erythematosus on high-dose corticosteroid therapy. *Pediatr Dermatol* 2002;19:52-5.
  20. Prins C, Kerdel FA, Padilla RS, et al. Treatment of toxic epidermal necrolysis with high-dose intravenous immunoglobulins: multicenter retrospective analysis of 48 consecutive cases. *Arch Dermatol* 2003;139:
  21. Paul C, Wolkenstein P, Adle H, et al. Apoptosis as a mechanism of keratinocyte death in toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol* 1996;134:710-4.
  22. Roujeau JC. The spectrum of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a clinical classification. *J Investig Dermatol* 1994;102:28S-30S.
  23. Paulino BR, García VR, Estehera MN, Nelson SS. Necrólisis epidérmica tóxica. Presentación de un caso. *Arch Med de Camagüey* 2005;9(1):125-8.
  24. Astuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, et al. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol* 1993;129:92-6.
  25. Kazatchkine MD, Kaveri SV. Immunomodulation of autoimmune and inflammatory disease with intravenous immune globulin. *N Engl J Med* 2001;345:747-55.
  26. Dwyer JM. Manipulating the immune system with immune globulin. *N Engl J Med* 1992;326:107-16.
  27. Fasano MB. Risks and benefits of intravenous immunoglobulin treatment in children. *Curr Opin Pediatr* 1995;7:688-94.
  28. Sharma VK, Sethuraman G, Minz A. Stevens Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis and SJS-TEN overlap: a retrospective study of causative drugs and clinical outcome. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2008;74(3):238-44.
  29. Aihara M, Ikezawa Z. Analysis of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japan. *Allergol Int* 2007;56(4):419-25.
  30. Michael D, Grando SA. Novel mechanism for therapeutic action of IVIg in autoimmune blistering dermatoses. *Curr Dir Autoimmun* 2008;10:333-43.
  31. Kühn-Cl, Ramírez BD, Gamboa MJ. Use of intravenous immunoglobulin in toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *An Pediatr (Barc)* 2007;67(1):68-73.
  32. Pereira FA, Mudgil AV, Rosmarin DM. Toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol* 2007;56(2):181-200.
  33. Mydlarski PR, Ho V, Shear NH. Canadian consensus statement on the use of intravenous immunoglobulin therapy in dermatology. *J Cutan Med Surg* 2006;10(5):205-21.
  34. Isabella V, Philippe W, Roberto B, Pascal S, Nils H, Denis S. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science* 1998;16(282):490-2.
  35. Schnyder B, Frutig K, Mauri HD, Limat A, Yawalkar N, Pichier WJ. T-cell mediated citotoxicity against keratinocytes in sulfamethoxasol skin reaction. *Clin Exp Allergy* 1998;28(11):1412-7.