

## Caso clínico

# Necrólisis epidérmica tóxica. Informe de un caso

Dante Alejandro Fuentes-Mallozzi,<sup>\*</sup> Ángeles Garza-Yado,<sup>†</sup> Óscar González-León,<sup>§</sup> Rodolfo Ajqui-Rivera,<sup>||</sup>  
Rubén Rangel-García,<sup>¶</sup> Brenda Suárez-Llanas<sup>¶</sup>

\* Intensivista.

† Alergóloga.

§ Dermatólogo.

|| Patólogo.

¶ Residente de Pediatría.

Hospital Infantil de Tamaulipas, Cd. Victoria, Tamaulipas.

### Resumen

**Introducción:** La necrólisis epidérmica tóxica (NET) es una de las más graves enfermedades cutáneas que existen y que, pese a su baja frecuencia, se asocia con una gran morbimortalidad. Se ha demostrado que los medicamentos son los principales agentes etiológicos. Se recomienda en la literatura universal, el uso de inmunoglobulina humana intravenosa (IGIV). Presentamos el caso de una lactante con NET que recibió IGIV. Revisamos la literatura sobre la utilización de IGIV en NET.

**Informe del caso:** Paciente femenino de un año de edad a quien se le prescribió loratadina, nimesulida, amoxicilina y ceftriaxona cuatro días antes de su ingreso, por infección de vías aéreas superiores. Acude con el dermatólogo por presentar zonas eritematosas y ampulosas, así como denudación de las ampollas de región peribucal, cuello, tórax y glúteos, se interna en UCIP pensando en NET, debido a que presentaba 40% de superficie corporal afectada. Se maneó con IGIV. No hubo secuelas.

**Discusión:** La IGIV se ha utilizado en niños con reacciones cutáneas severas inducidas por droga. El incremento en su uso ha permitido establecer un buen perfil de seguridad de IGIV y la ha tornado una opción terapéutica interesante en el reemplazo de corticoides sistémicos y otros agentes inmunosupresores.

**Palabras clave:** Necrólisis epidérmica tóxica, inmunoglobulina, dermatosis.

### Abstract

**Introduction:** The toxic epidermal necrolysis (TEN) is a severe skin disease, despite its low frequency, is associated with high morbidity and mortality. It has been shown that drugs are the main etiologic agents. Recommended in the literature, the use of intravenous immunoglobulin (IVIG). We report the case of an infant who received IVIG with NET. We reviewed the literature on the use of IVIG in TEN.

**Case report:** Female patient, one year old who was prescribed loratadine, nimesulide, amoxicillin and ceftriaxone four days before admission for upper respiratory tract infection. Go with a dermatologist to present turgid erythematous areas and peeling blisters in perioral region, neck, chest and buttocks, she was hospitalized in PICU, because of 40% body surface affected. IVIG was indicated. There were no sequelae.

**Discussion:** IVIG has been used in children with severe skin reactions induced by drugs. The increased use has led to a good safety profile of IVIG and has become an interesting therapeutic option in place of corticosteroids and other immunosuppressive agents.

**Key words:** Toxic epidermal necrolysis, immunoglobulin, skin disease.

## INTRODUCCIÓN

La necrólisis epidérmica tóxica (NET) o enfermedad de Lyell fue descrita por primera vez en 1956. Se caracteriza por lesiones eritemato-ampollosas, erosión y ulceración de las membranas mucosas, desprendimiento de la epidermis y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. Generalmente es desencadenada por fármacos. Las manifestaciones sistémicas son fundamentalmente respiratorias, gastrointestinales

y renales. Se acompaña de una mortalidad del 25-30%. Su incidencia en Estados Unidos es de 0.4 a 1.2 casos por millón y es una de las enfermedades dermatológicas más graves, con una mortalidad de 30%. La inmunoglobulina intravenosa (IGIV) se ha utilizado en NET con excelentes resultados en las series y estudios multicéntricos publicados.<sup>1-5</sup>

Presentamos el caso de una niña de un año de edad, quien presentó NET y en quien se indicó IGIV con resultados favorables.

## CASO CLÍNICO

Femenino de un año de edad, sin antecedentes de importancia. Inicia su padecimiento actual dos semanas previas

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/pediatriademexico>

al ingreso con infección de vías aéreas superiores caracterizado por rinorrea hialina, fiebre y ataque al estado general. Acudió al centro de salud una semana antes de la aparición de lesiones, donde recibió tratamiento con penicilina (no especificada) y paracetamol con mejoría parcial del cuadro, cinco días después presenta lesiones ampulosas peribuculares, las cuales se rompen con gran facilidad y con prurito generalizado en todo el cuerpo, acudiendo nuevamente a consulta externa donde recibe tratamiento, en esta ocasión con loratadina, nimesulida y ceftriaxona por espacio de tres días sin mejoría del cuadro, agregándose edema bipalpebral y lesiones ampulosas alrededor de orificios nasales, tórax,

ingles, piernas, pies, genitales externos y glúteos. Sin mejoría, acude al siguiente día con dermatólogo quien lo refiere a este hospital con diagnóstico presuntivo de NET. A su ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos se encontraba tranquila, bien hidratada, con zonas denudadas en cara, boca, cuello, tórax, ingles, piernas, pies y en región perianal y perivulvar, así como eritema en el resto del cuerpo (*Figuras 1 a 3*), en algunas zonas fue posible apreciar el signo de Nikolsky (*Figura 4*). Se manejó con soluciones a requerimientos basales, dieta hipercalórica, IGIV a dosis de 0.5 g/kg/dosis por 4 días, eosina acuosa al 2% como secante, gentamicina en párpados indicado por oftalmología, sin an-



**Figura 1.** Lesiones faciales, antes y después.



**Figura 2.** Ampollas en espalda rotas y reepitelización.



Figura 3. Zonas denudadas y reepitelizadas.



Figura 4. Signo de Nikolsky.

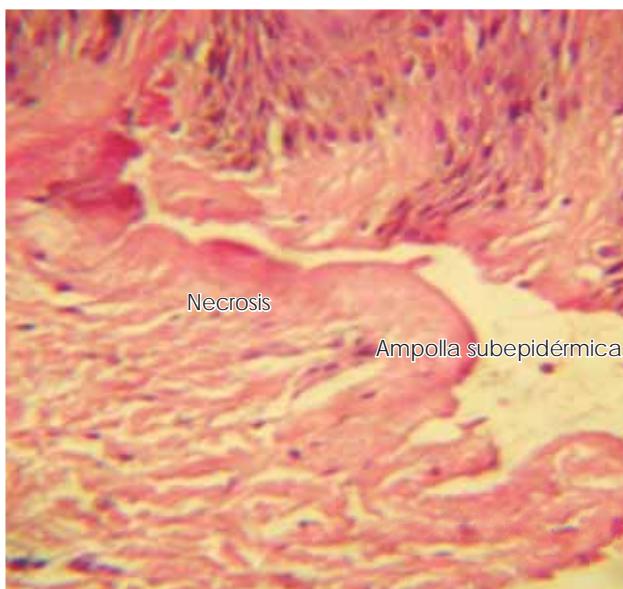


Figura 5. Biopsia de piel. Nótese la zona de necrosis y la zona ampulosa.

tibióticos sistémicos ni analgésicos no esteroideos (AINE). Los estudios paraclínicos se interpretaron sin alteraciones. Los cultivos varios se reportaron sin crecimiento bacteriano.

Se tomó biopsia de piel, un día después de iniciada la IGIV, que reportó presencia de infiltrados mononucleares y áreas pequeñas de necrosis subepidérmica, todo ello compatible con NET (*Figura 5*). La evolución fue satisfactoria y sin secuelas.

## DISCUSIÓN

La NET fue descrita en 1956 por Lyell. Se ha descrito en todas las razas y puede afectar a los pacientes de cualquier edad. Clínicamente se caracteriza, inicialmente, por una erupción maculopapular o morbiliforme, localizada en cara, porción superior de tronco y superficie extensora de las extremidades. Suelen encontrarse lesiones vesículo-ampulosas que pueden adquirir una configuración en diana o blanco de tiro. La erupción puede generalizarse. Su distribución es simétrica. Es característica la afectación de palmas y plantas. El cuadro se acompaña de fiebre, gran afectación del estado general y compromiso de las mucosas. A medida que el proceso progresá aparecen erosiones periorificiales, así como áreas de despegamiento epidérmico, fundamentalmente en cara y tronco.<sup>6-8</sup>

La aparición de la NET es consecuencia de varios factores etiológicos, principalmente agentes infecciosos, fármacos, enfermedades sistémicas, agentes físicos y alimentos,

dentro de éstos los fármacos son los más comunes y los involucrados con mayor frecuencia son las sulfonamidas, anticonvulsivantes, AINE, antibióticos y alopurinol.<sup>9-11</sup>

En cuanto a la presentación clínica, se reporta que el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la NET forman parte de un espectro en el que el SSJ se encuentra en un extremo y la NET en el otro. En el SSJ el desprendimiento epidérmico afecta a menos del 10% de la superficie corporal, la sobreposición SSJ/NET afecta entre 10 y 30% y la NET afecta a un área mayor a 30%.<sup>7-9</sup>

La NET se produce por apoptosis masiva de queratinocitos la cual es secundaria a disregulación en la vía del FNT- $\alpha$ , del sistema CD95 (Fas ligando-Fas receptor, una molécula soluble del FNT- $\alpha$ ) con sobreexpresión del receptor de membrana Fas y alteraciones en la homeostasis de calcio. La lesión epidérmica es mediada por reacción linfocítica que es inducida por metabolitos reactivos de los medicamentos, que actúan como haptenos y se adhieren a las proteínas de membrana de las células epidérmicas, promoviendo la expresión de moléculas de adhesión, liberación de citocinas e infiltrado con linfocitos CD4+/CD8+, células asesinas naturales y macrófagos. Se ha descrito en estudios recientes que en las primeras fases de la NET está involucrado otro mecanismo, que se caracteriza por la expresión en las células T CD8+ de receptores de linfocitos T, particularmente CD65+, lo que lleva a la muerte celular por la vía perforina/granzima-B. Los mecanismos anteriores inducen apoptosis de células epiteliales basales con acúmulo de células CD-8 y macrófagos en la superficie de la dermis con la destrucción de la epidermis.<sup>6,8,12</sup>

El diagnóstico de la NET se apoya en el cuadro clínico característico y en los resultados de la biopsia de piel, en donde se encuentrasen infiltrados linfocitarios o de mononucleares, así como necrosis de los queratinocitos y desprendimiento de la epidermis. Es importante el antecedente del fármaco que haya recibido el paciente, sospechoso de ser el causante del problema. La diferencia clínica entre el SSJ y el NET es la presencia de grandes ampollas confluentes que semejan quemaduras, el signo de Nikolsky presente. En el SSJ las lesiones no confluyen en forma tan marcada;

las lesiones no asemejan a quemaduras y la afección de las mucosas es menor.<sup>2,6,7</sup>

El tratamiento convencional consiste en cuidados de soporte y tratamiento de las complicaciones. Aunque se menciona el uso de esteroides, éstos no han mostrado eficacia en todos los estudios, por el contrario, hay comunicaciones de incremento en la predisposición a infecciones así como en la morbilidad y mortalidad. Considerando la base inmunológica de la NET se ha propuesto el uso de IGIV como parte del tratamiento y en la población pediátrica particularmente se presentan varios estudios con resultado exitoso.<sup>14-20</sup>

Son varios los efectos de la IGIV, los cuales consisten, a grandes rasgos, en la neutralización, aceleración del catabolismo y supresión de producción de anticuerpos, limitación de los efectos del sistema de complemento, bloqueo de las moléculas de adhesión y modulación de la proliferación celular y la apoptosis. Además, disminuye las células CD8 (linfocitos T autorreactivos), IL-1, FNT- $\alpha$ , IL-6 y modula la producción de anticuerpos contra el endotelio.<sup>18-20</sup> Las dosis recomendadas en la literatura universal varían de 0.2 a 1 g/kg/día durante tres o cuatro días.<sup>18-22</sup>

En el caso de nuestra paciente, se decidió manejarla con IGIV a 0.5 g/kg/día por cuatro días, con resultados favorables y de manera inmediata a las 72 horas de haber iniciado el tratamiento. La biopsia se tomó para confirmar y, porque la superficie corporal afectada rebasaba el 30%, el resultado de la misma ratificó lo que desde un principio se sospechó. Nosotros recomendamos el uso de IGIV ya que como se comenta en la literatura, el efecto es benéfico.

En resumen, la NET representa la reacción a fármacos más grave conocida. La extensión de la superficie corporal denudada constituye el factor pronóstico más importante. El diagnóstico de sospecha precoz y la suspensión de los fármacos involucrados son fundamentales para evitar la progresión del cuadro. La reposición hidroelectrolítica, el soporte nutricional, los cuidados de la piel y la modulación de la respuesta inmunológica constituyen los pilares del manejo de estos pacientes. Se recomienda que estos enfermos sean tratados en Unidades de Quemados o de Cuidados Intensivos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Sánchez-Michaca V, Sánchez-Torres R, Espinosa-Dzib MP, Jiménez-Urueta PS, García-Galaviz JL. Necrólisis epidérmica tóxica tratada con inmunoglobulina. Informe de un caso. Acta Pediatr Mex 2009; 30(2): 104-108.
2. Kühn-Córdova I, Ramírez-Bouchana D, Gamboa-Marrufo JD. Uso de inmunoglobulina intravenosa en el tratamiento de necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson. An Pediatr (Barc) 2007; 67(1): 68-73.
3. Wetter DA, Davis MD, Yiannias J, Gibson L, Dahl M, El-Azhary R, Bruce A. Effectiveness of intravenous immunoglobulin therapy for skin disease other than toxic epidermal necrolysis: A retrospective review of Mayo Clinic Experience. Mayo Clin Proc 2005; 80(1): 41-47.
4. Vásquez-Ruiz GS, Gómez-Zamora E, Islas-Rojas G, De León-González M. Síndrome de Stevens Johnson y necrólisis epidérmica tóxica: Reporte de un caso y revisión de literatura. Boletín AMUP 2008; 51: 24-39.
5. Muñoz-Romero F, Mallent-Añón J, Laredo-Ortíz C, Doménech-Miró E, Tafalla-Navarro M, Tafalla-Peña M. Necrólisis epidérmica tóxica: Presentación de dos casos pediátricos. An Esp Pediatr 1996; 45: 71-75.
6. Haur-Yueh L, Shiu-Ming P. Toxic epidermal necrolysis: A review. Proceedings 2006; 15(3): 115-120.

7. Hernández CA, Restrepo R, Mejía M. Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Rev Asoc Colomb Dermatol 2011; 19: 67-75.
8. De All J, Nusshold M, Sevinsky L, Herrando S, Saavedram F, Gnocchi C. Necrólisis epidérmica tóxica. Medicina (Buenos Aires) 2010; 70: 87.
9. Peña-Pérez O, Álvarez-Yabor V. Necrólisis epidérmica tóxica. Descripción de 1 caso. Rev Cubana Pediatr 2001; 73(4): 245-248.
10. Díaz de León-Ponce M, Moreno-Santillán AA, González-Díaz JJ, Briones-Garduño JC. Necrólisis epidérmica tóxica. Cir Ciruj 2006; 74: 37-40.
11. Melloni-Magnelli L, Padrón-Flores AE, Larrazábal-Aguerrevere LI, Sony-Avendaño BN. Necrólisis dérmica tóxica inducida por fármacos. Caso clínico. Cir Plást Iberolatinoam 2008; 34(4): 305-312.
12. Carrillo-Esper R, Elizondo-Argueta S, Sánchez-Zúñiga M, Visoso-Palacios P, Cedillo-Torres H, Carrillo-Córdova JR. Necrólisis epidérmica tóxica. Gac Med Mex 2006; 142(4): 337-340.
13. Ortíz-de la Peña J, Moreno-Möller M, Guadarrama-Pérez E, Monroy-Santoyo S, Soriano-Andrievsky E, Drijansky R, Moreno-Collado C. Necrólisis tóxica epidérmica. An Med Asoc Med Hosp ABC 2001; 46(1): 40-46.
14. Reynoso-von Drateln C, Villagrán-Plascencia M, Rodríguez-Martínez N, Rodríguez-Beltrán S, Acosta-Ramírez CA, Alcántar-Luna E, Torres-Garibay C. Abordaje terapéutico del síndrome de necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Brocq-Lyell). Dermatología Rev Mex 2009; 53(6): 288-294.
15. Mittmann N, Chan B, Knowles S, Cosentino L, Shear N. Intravenous immunoglobulin use in patients with toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. American Journal of Clinical Dermatology 2006; 7(6): 359-368.
16. Prins C, Kerdel FA, Steven-Padilla R, Hunziker T, Chimenti S. Treatment of toxic epidermal necrolysis with high-dose intravenous immunoglobulins. Arch Dermatol 2003; 139: 26-32.
17. Schwartz R, Avello E, Palisson F. Lamotrigine-induced toxic epidermal necrolysis treated with intravenous immunoglobulin and amniotic membranes. Arch Dermatol 2008; 144 (6): 724-726.
18. Boggio P, Larralde M. Inmunoglobulina intravenosa en dermatosis infantiles. Dermatol Pediatr Lat 2004; 2(2): 164-172.
19. Hoyos-Bachiloglua R, Andresen M, González S, Molgó M, Carreño N. Uso de inmunoglobulina humana endovenosa en pacientes con necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de sobreposición Stevens-Johnson necrólisis tóxica epidérmica. Rev Méd Chile 2009; 137: 383-389.
20. Molgó M, Casasas A, Salas I. Uso de inmunoglobulina humana intravenosa en la necrólisis epidérmica tóxica. Piel 2001; 16: 315-18.
21. Choudhury GD, Agarwal V. Toxic epidermal necrolysis managed with immunoglobulin. MJAFI 2008; 64: 272-273.
22. Berrón PR, Espinosa RF, Márquez AMP, Sainos RA, Marfil RJ. Consenso de expertos en el uso terapéutico actual de la inmunoglobulina intravenosa. Revista Alergia México 2005; 52(1): 42-50.

Correspondencia:

Dr. Dante A. Fuentes Mallozzi  
Alfa Centauro Núm. 510  
Fracc. Hacienda del Sol  
Cd. Victoria, Tamaulipas, 87024  
Tel. 01 834 171 5357  
E-mail: danteph@hotmail.com