

Necrólisis epidérmica tóxica y neutropenia febril: reporte de caso

Toxic epidermal necrolysis and neutropenic fever: a case report

Miguel Alejandro Gómez González,¹ Evelyn Monserrate Loor García,² Valerie Dafne Alcántara Ramírez³ y Salvador Gutiérrez Ávila⁴

¹ Residente de primer año de la especialidad de Dermatología, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Ciudad de México

² Residente de segundo año de la especialidad de Dermatología, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Ciudad de México

³ Dermatóloga, jefa del Servicio de Dermatología, Hospital General Tacuba, ISSSTE

⁴ Dermatólogo, adscrito al Servicio de Dermatología, Hospital General Tacuba, ISSSTE

RESUMEN

La necrólisis epidérmica tóxica se considera una urgencia dermatológica, bien conocida, de múltiples etiologías y que llega a tener una alta mortalidad. En general, el diagnóstico de esta afección es clínico y la confirmación es histopatológica. Se expone el caso de una paciente de 19 años, quien luego de la ingesta de piroxicam tuvo síntomas prodrómicos, una dermatosis generalizada, neutropenia febril y un desenlace fatal. La presencia de neutropenia febril durante una necrólisis epidérmica tóxica puede ser un factor importante de mortalidad independiente de la SCORTEN. Asimismo, se presenta una breve revisión.

PALABRAS CLAVE: necrólisis epidérmica tóxica, neutropenia febril, cuidados de herida.

ABSTRACT

Toxic epidermal necrolysis is a dermatological emergency, multi-etiological with high mortality. The diagnosis of this condition is generally clinical with histopathological confirmation. We present a 19-year-old female who after an oral dose of piroxicam, initiated with prodromal symptoms, a generalized dermatosis, febrile neutropenia, and a fatal outcome. The presence of febrile neutropenia during toxic epidermal necrolysis is an important mortality factor, independent from the SCORTEN. A brief review is presented.

KEYWORDS: toxic epidermal necrolysis, febrile neutropenia, wound care.

Introducción

En dermatología, la necrólisis epidérmica tóxica (NET) es una de las enfermedades más graves, se considera urgente y que requiere una atención multidisciplinaria intrahospitalaria. Los fármacos son la principal causa de esta afección, así como la etiología de este caso clínico. La fisiopatología aún no se comprende bien, el desenlace es la apoptosis de queratinocitos y la pérdida total del espesor de la dermis. Este caso clínico se presenta con un factor que puede ser de efecto en la mortalidad, independiente de la escala de necrólisis epidérmica tóxica (SCORTEN) y la neutropenia febril.¹

Caso clínico

Presentamos el caso de una paciente de 19 años, residente de Ciudad de México, sin antecedentes de importancia

para el padecimiento actual. Acudió al Servicio de Urgencias de nuestra unidad hospitalaria por una dermatosis de evolución aguda, sintomática, que inicio 72 horas después de ingerir piroxicam y clindamicina; y tras la aplicación de bencilpenicilina intramuscular aparecieron máculas eritematosas en los antebrazos y las palmas de ambas manos, que se fueron extendiendo al tronco y al abdomen formando lesiones ampollosas de tamaños variables. En la exploración física dermatológica se encontró una dermatosis generalizada a todos los segmentos corporales que afectaba las palmas, las plantas, así como la mucosa conjuntival, oral y genital. Estaba constituida a nivel del tronco y las extremidades por amplias áreas de erosiones y desepitelización con disposición en grandes mantos, múltiples ampollas flácidas y flictenas de contenido seroso, con signos de Nikolsky y de Asboe-Hansen positivos,

CORRESPONDENCIA

Dr. Miguel Alejandro Gómez González ■ derma.tacuba@gmail.com

Hospital General Tacuba, ISSSTE, Lago Ontario 119, Colonia Tacuba, C.P. 11410, Alcaldía Miguel Hidalgo, Ciudad de México



Figura 1. Lesiones en la mucosa oral, paciente con 72 horas en la Unidad de Cuidados Intensivos.



Figura 2. Brazo izquierdo con presencia de flictenas.



Figura 3. Paciente con signo de Nikolsky positivo, 72 horas de ingreso al hospital.

conjuntiva ocular con eritema, mucosa oral con exulceraciones, labios con costras hemáticas, palmas y plantas con máculas eritematovioláceas difusas, así como mucosa genital con múltiples exulceraciones. Con el diagnóstico clínico de necrólisis epidérmica tóxica se ingresó al Servicio de Cuidados Intensivos. Se inició manejo con inmunoglobulina intravenosa por infusión continua en dosis de 1 gr/kg día durante cinco días, metilprednisolona 300 mg intravenoso cada 24 horas durante tres días, fomentos cada 24 horas con baño coloidal y aplicación de gasas estériles vaselinadas. Se tomó biopsia de piel que confirmó el diagnóstico, se observó apoptosis generalizada de queratinocitos y necrosis en la epidermis, separación de la unión dermoepidérmica con formación de ampollas subepidérmicas y discreto infiltrado mononuclear con poca cantidad de eosinófilos en la dermis.

Durante la hospitalización la paciente presentó fiebre y neutropenia con un recuento absoluto de neutrófilos de $200/\text{mm}^3$, por lo que se comenzó tratamiento con carbapenémico, imipenem en dosis de 1 g cada ocho horas; también presentó una SCORTEN de 4 puntos. Dentro de las últimas 48 horas de estancia la paciente evolucionó con coagulación intravascular diseminada, tuvo una evolución tórpida con disfunción orgánica múltiple, lo cual condicionó su deceso.



Figura 4. Paciente con signo de Nikolsky positivo, cinco días de estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos.

Discusión

Históricamente, el primer reporte de caso del que se tiene conocimiento es de 1922, en el que A. M. Stevens y F. C. Johnson describieron, en un periodo de tres meses, los casos de dos pacientes con erupción cutánea, fiebre, alteraciones en la mucosa oral y conjuntivitis purulenta.² En 1956, A. Lyell mencionó por primera vez el término necrólisis epidérmica tóxica (NET) en una serie de cuatro casos con eritema tóxico y ampollas flácidas, así como una descripción histopatológica de la necrosis de queratinocitos en tres de los cuatro pacientes.³

Podemos definir el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) como un desprendimiento de la epidermis con complicaciones mucocutáneas, causado por una reacción autoinmunitaria contra antígenos que afecta menos del 10% de la superficie de la piel; la NET se presenta cuando la afección es de más del 30% de la superficie corporal; y el síndrome de superposición se da cuando está afectada entre 10 y 30% de la piel.^{1,2}

La epidemiología de la NET se estima en 0.4 a 1.2 casos por millón de personas al año, ya que no existen ensayos o

estudios epidemiológicos controlados para determinar la prevalencia e incidencia.⁴ La etiología es bastante variable, los casos más conocidos y estudiados son por el uso de fármacos, de acuerdo con el estudio EuroSCAR que se llevó a cabo en seis países europeos entre abril de 1997 y diciembre de 2001, considerado uno de los más importantes con un diseño casos y controles, incluyó 379 casos ocurridos en la comunidad por ingesta de medicamento y diagnosticado en hospitalización por NET o SSJ. Después de un análisis univariado, medicamentos como nevirapina, lamotrigina, carbamazepina, fenitoína, alopurinol, oxicam-AINE, trimetoprim y sulfametoxazol fueron los más asociados. En el interrogatorio y exploración al ingreso de la paciente a nuestra Unidad de Cuidados Intensivos, refirió que un médico particular le prescribió bencilpenicilina intramuscular, clindamicina vía oral y piroxicam. La mayor sospecha clínica es de etiología relacionada con el piroxicam, ya que en estudios prospectivos no existen reportes amplios de NET y uso de bencilpenicilina o clindamicina.⁵

Aun con los avances que se han tenido desde las primeras descripciones de la enfermedad, su fisiopatología todavía no se comprende del todo.^{1,2} Actualmente sabemos que existen tres vías que pueden ser las principales desencadenantes: interacción de ligando Fas, perforina/granzima B y la mediada por granulosa, esta última sería la principal vía para presentar SSJ y NET. En los últimos años también se ha observado que la interleucina 15 está íntimamente relacionada con la patogenia de la enfermedad, promoviendo la actividad por múltiples vías de los linfocitos CD8 y NK. Se han estudiado múltiples antígenos leucocitarios humanos (HLA), en su mayoría en población asiática, algunos de los cuales predisponen al riesgo de presentar NET luego de la ingesta de fármacos.^{6,7}

Clínicamente la enfermedad se caracteriza por un periodo agudo con síntomas prodrómicos que va de uno, tres o hasta siete días, con dolor en las mucosas, prurito ocular, rinitis, tos, aftas y mialgias. Evoluciona a eritema, erosiones, costras y pseudomembranas en las mucosas orales, genitales y oculares. Las lesiones cutáneas varían de acuerdo con la presentación y porcentaje afectado de la piel, aparecen eritema, máculas y pápulas que confluyen cambiando a vesículas y ampollas extensas que pueden llegar a necrosis. Los signos característicos que pueden apoyar el diagnóstico son el de Nikolsky y el de Asboe-Hansen, que se distinguen por desprendimiento de la piel a la tracción o presión mínima y desplazamiento de las ampollas de manera lateral al presionarlas suavemente.⁸

Las manifestaciones sistémicas se relacionan con el daño a los órganos epiteliales internos, aunque son raras,

predominan la alteración del tracto respiratorio y gastrointestinal. La aparición de alteraciones renales también suelen ser raras, y van de la mano con los síntomas de severidad.

El diagnóstico se determina con los signos y síntomas clínicos, teniendo como guía tres elementos: manifestaciones cutáneas, alteraciones de las mucosas y hallazgos histopatológicos. Para evaluar la extensión de la lesión se puede utilizar la regla de nueve de Wallace o también la palma del paciente representando 1% de piel afectada. A nivel histológico, las características incluyen destrucción extensa de queratinocitos y separación dermoepidérmica.^{7,9} Los factores pronósticos de SSJ/NET están poco evaluados de forma estricta. La escala actualmente validada y más utilizada es la SCORTEN, la cual predice la mortalidad de acuerdo con siete criterios colocando un punto por cada alteración, y da una mortalidad de 3,2 hasta 90%. La SCORTEN evalúa los siguientes puntos: edad mayor a 40 años, cáncer asociado, ritmo cardiaco mayor a 120 latidos por minuto, BUN mayor a 28 mg/dl, superficie corporal afectada mayor al 10%, bicarbonato sérico menor a 20 meq/L y niveles de glucosa en sangre mayores a 250 mg/dl.¹⁰ Por su parte, la SCORTEN cuenta con diferentes puntos en contra que limitan su precisión. Recientemente, Noe y colaboradores¹¹ propusieron un modelo de predicción de riesgo denominado ABCD-10, el cual incluye: edad mayor a 50 años, bicarbonato sérico menor a 20 meq/l, cáncer activo, diálisis del paciente anterior a su ingreso y daño en más del 10% de la superficie corporal. A pesar de las intenciones de lograr un modelo de predicción más exacto, hasta ahora aún no se valida el ABCD-10, y de acuerdo con lo analizado en estudios retrospectivos para valorar los rendimientos de ambas escalas, la SCORTEN sigue siendo superior para predecir mortalidad.

Entre diversos factores, uno que también se ha evaluado poco —y que en el caso clínico de nuestra paciente pudo ser muy relevante para el desenlace— fue la leucopenia, especialmente la línea de neutrófilos, los cuales llegaron hasta niveles de neutropenia severa y fiebre. En 1984, una serie de casos reportó la relación entre la neutropenia, su persistencia y la gravedad de los pacientes con NET, en esta misma revisión se hizo hincapié en que no se consideraba como factor de gravedad la granulocitopenia.¹² Además, en dicha serie, la mayoría de los pacientes eran pediátricos y sin comorbilidades, nuestra paciente no contaba con ninguna comorbilidad para evolucionar de manera fatal; es importante enfatizar en que la neutropenia puede ser un factor de alta mortalidad no asociado a la SCORTEN. Otra serie de casos, retrospectiva, analizó las alteraciones hematológicas en los pacientes con SSJ/NET,

en este estudio de 18 pacientes, encontraron alteraciones más evidentes sobre la línea de células blancas y rojas, en dos de estos pacientes se decidió utilizar filgastrim en una dosis única de 300 mcg para promover la recuperación de la línea de neutrófilos.¹³ También se ha reportado un caso de NET por el uso de lamotrigina con neutropenia moderada, con tratamiento a base de metilprednisolona 3 g, dividido 1 g por día, con una buena evolución de la paciente.¹⁴ La limitante en estas publicaciones, en relación con nuestro caso, es que no se informa ningún caso que cumpliera la neutropenia severa y acompañada de fiebre, esto reduce la posibilidad de asociar estos síntomas como factor de gravedad, ya que los recuentos por encima de 500 cel/mm³, como los reportados en estas series, no representan un factor importante de mortalidad.¹⁵

En una serie de 155 casos de pacientes con SSJ/NET, Shih-Chi y colaboradores¹⁶ midieron las citocinas, entre las cuales las más importantes fueron la IL-15 y granulosa. Al relacionar los niveles altos de estas citocinas con la gravedad de los enfermos, se encontró una relación significativa con alto puntaje de la SCORTEN, por lo que se tomaron como probables nuevas pautas de tratamiento diana.

Respecto del tratamiento, todavía no hay consenso debido a que pocos estudios prospectivos han podido evaluar la eficacia de los esquemas administrados, en las series de casos o reportes aislados se han utilizado múltiples terapias con resultados variables. En el último metaanálisis realizado sobre los esquemas de tratamiento, el equipo de Tsai¹⁷ evaluó a 2 079 pacientes de un total de 67 estudios. De acuerdo con los análisis, los resultados fueron a favor de una terapia combinada con esteroides e inmunoglobulina, aunque debemos destacar que las combinaciones de ciclosporina con inmunoglobulina o inmunoglobulina etarcept parecen ser opciones viables, pero se requieren mejores estudios controlados para demostrar su eficacia real. También de acuerdo con los estudios, la posología es muy variable, en nuestro caso utilizamos una dosis de inmunoglobulina a 1 mg/kg/día y metilprednisolona 0,5 mg/kg/día por cinco días. A pesar de que es el tratamiento más eficaz reportado con limitantes, la paciente tuvo una evolución tórpida. Un punto muy importante para los dermatólogos es el tratamiento tópico y cuidados generales de la piel en estos pacientes.

Aquí podemos destacar que tampoco existe un consenso en cuanto al tratamiento de la piel, de manera general los cuidados siempre son similares a los pacientes que se encuentran en las unidades intensivas de quemados.¹⁸

Acerca de los cuidados, donde existen más controversias es en el uso de apósitos; en 2018 Castillo y colabo-

radores evaluaron una serie de estudios sobre distintos apósitos y las diferencias que encontraron en su uso, los puntos que evaluaron fueron estancia hospitalaria, tasa de supervivencia y cambio de apósitos semanales. Las ventajas que observaron se redujeron a los apósitos biosintéticos, con recambios más prolongados. Una gran desventaja es su alto costo, que en las instituciones de nuestro país puede ser un problema incluirlos. Acerca de la aplicación de la plata existe evidencia sobre sus beneficios: reducción de infecciones, cicatrización más rápida y que promueve la neovascularización; respecto de su posible citotoxicidad la evidencia es contradictoria, por lo que es más factible adaptarla en el trabajo institucional por la reducción de costos. Cada vez más se reduce el uso de las gasas vaselinadas.¹⁹ Los cuidados y el apoyo multidisciplinario son una parte fundamental del tratamiento que algunas veces puede pasar desapercibido, por ejemplo, el apoyo de las áreas de oftalmología, ginecología y urología. Asimismo, la aplicación de esteroides y lubricantes en ambos ojos cada dos a cuatro horas, así como esteroides tópicos en los genitales femeninos para evitar las sinequias, retracción del prepucio en hombres y la revisión periódica del pene.^{18,19}

Conclusión

Al revisar la bibliografía actual encontramos que es sumamente importante promover la publicación y experiencias de centros multidisciplinarios para ampliar y llegar a un consenso en cuanto al tratamiento óptimo de estos pacientes. También tomar en cuenta que es fundamental contar con unidades de cuidados intensivos y quemados para mejorar la supervivencia de los pacientes. La neutropenia febril por sí sola tiene una alta mortalidad si no se inicia el tratamiento adecuado a tiempo, en pacientes con SSI/NET puede ser un factor pronóstico de mortalidad independiente de la SCORTEN.

BIBLIOGRAFÍA

- Schneider JA y Cohen PR, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a concise review with a comprehensive summary of therapeutic interventions emphasizing supportive measures, *Adv Ther* 2017; 34(6):1235-44.
- Stevens AM, A new eruptive fever associated with stomatitis and ophthalmia: report of two cases in children, *Am J Dis Child* 1922; 24(6):526.
- Lyell A, Toxic epidermal necrolysis: an eruption resembling scalding of the skin, *Br J Dermatol* 1956; 68(11):355-61.
- Roujeau JC, Kelly JP *et al*, Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis, *N Engl J Med* 1995; 333(24):1600-7.
- Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, Naldi L, Halevy S, Bouwes Bavinck JN *et al*, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-study, *J Invest Dermatol* 2008; 128(1):35-44.
- Dodiuk-Gad RP, Chung WH, Valeyrie-Allanore L y Shear NH, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: an update, *Am J Clin Dermatol* 2015; 16(6):475-93.
- Stern RS y Divito SJ, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: associations, outcomes, and pathobiology: thirty years of progress but still much to be done, *J Invest Dermatol* 2017; 137(5):1004-8.
- Auquier-Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L, Correia O, Schröder W, Roujeau J-C, *et al*, Correlations between clinical patterns and causes of erythema multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis: results of an international prospective study, *Arch Dermatol* 2002; 138(8):1019-24.
- Quinn AM, Brown K, Bonish BK, Curry J, Gordon KB, Sinacore J *et al*, Uncovering histologic criteria with prognostic significance in toxic epidermal necrolysis, *Arch Dermatol* 2005; 141(6):6837.
- Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M, Roujeau JC, Revuz J y Wolkenstein P, SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis, *J Invest Dermatol* 2000; 115(2):149-53.
- Duplisa MJ, Roberson ML, Chrisco L, Strassle PD, Williams FN y Ziemer CM, Performance of ABCD-10 and SCORTEN mortality prediction models in a cohort of patients with Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis, *J Am Acad Dermatol* 2021; 85(4):873-7.
- Westly ED y Wechsler HL, Toxic epidermal necrolysis. Granulocytic leukopenia as a prognostic indicator, *Arch Dermatol* 1984; 120(6):721-6.
- Xang C-C y Tay Y-K, Hematological abnormalities and the use of granulocyte-colony-stimulating factor in patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: patients with SJS and TEN, *Int J Dermatol* 2011; 50(12):1570-8.
- Yasui-Furukori N, Hashimoto K, Tsuruga K y Nakamura K, Comorbidity of Stevens-Johnson syndrome and neutropenia associated with lamotrigine: a case report, *Gen Hosp Psychiatry* 2014; 36(6):761.e9-11.
- Klastersky J, De Naurois J, Rolston K, Rapoport B, Maschmeyer G, Aapro M *et al*, Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines, *Ann Oncol* 2016; 27(suppl 5):v111-8.
- Su S-C, Mockenhaupt M, Wolkenstein P, Dunant A, Le Gouvello S, Chen C-B *et al*, Interleukin-15 is associated with severity and mortality in Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis, *J Invest Dermatol* 2017; 137(5):1065-73.
- Tsai T-Y, Huang I-H, Chao Y-C, Li H, Hsieh T-S, Wang H-H *et al*, Treating toxic epidermal necrolysis with systemic immunomodulating therapies: a systematic review and network meta-analysis, *J Am Acad Dermatol* 2021; 84(2):390-7.
- Charlton OA, Harris V, Phan K, Mewton E, Jackson C y Cooper A, Toxic epidermal necrolysis and Steven-Johnson syndrome: a comprehensive review, *Adv Wound Care* 2020; 9(7):426-39.
- Castillo B, Vera N, Ortega-Loayza AG y Seminario-Vidal L, Wound care for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis, *J Am Acad Dermatol* 2018; 79(4):764-7.e1.