

Necrólisis epidérmica tóxica inducida por lamotrigina. Tratamiento con inmunoglobulina intravenosa

Toxic Epidermal Necrolysis Induced by Lamotrigine. Treatment with Intravenous Immunoglobulins

Carlos Fernando Gatti, María Clara Rodríguez, Diana Marta Cha, María Antonia Barquín

Servicio de Dermatología. Hospital Francés de Buenos Aires. Capital Federal. Buenos Aires. Argentina.

Correspondencia:

Carlos Fernando Gatti
Soler 50, 3^{er}. Piso, B. Ramos Mejía (1704)
Provincia de Buenos Aires. Argentina.

Resumen

La necrólisis epidérmica tóxica (NET) es una enfermedad cutáneo-mucosa, sistémica muy grave e infrecuente. Entre sus principales agentes causales se mencionan diversos fármacos administrados individualmente o en conjunto.

Presentamos el caso de una paciente de 59 años que desarrolló un episodio de NET después de 2 meses de haber comenzado tratamiento con lamotrigina junto con ácido valproico. La paciente fue internada en terapia intensiva y recibió además de cuidados generales, tratamiento con inmunoglobulina humana intravenosa, limitando la progresión del cuadro y evolucionando favorablemente.

Concluimos que las inmunoglobulinas resultan una nueva opción terapéutica en esta enfermedad.

(Gatti F, Rodríguez MC, Cha DM, Barquín MA. Necrólisis epidérmica tóxica inducida por lamotrigina. Tratamiento con inmunoglobulina intravenosa. *Med Cutan Iber Lat Am* 2003; 31(3): 182-186)

Palabras clave: necrólisis epidérmica tóxica, anticonvulsantes, inmunoglobulina intravenosa, triazines, lamotrigina.

Summary

Toxic epidermal necrolysis (TEN) is a rare and very severe cutaneous mucous disease. The most common etiologic agents are different drugs administered either individually or jointly.

We are presenting the case of a 59-year-old woman who developed TEN two months after the onset of treatment with lamotrigine and valproic acid. She was admitted in the intensive care unit, and was treated with intravenous human immunoglobulins. No progression of the condition was observed, and the patient experienced a good evolution.

We concluded that immunoglobulins are a new therapeutic option for TEN.

Key words: toxic epidermal necrolysis, anticonvulsants, intravenous immunoglobulins, triazines, lamotrigine.

La necrólisis epidérmica tóxica (NET) es una enfermedad cutáneo-mucosa-sistémica muy grave e infrecuente. La tasa de mortalidad de esta entidad, llega hasta el 60% en algunas series[1]. Entre sus principales agentes causales se mencionan fármacos de diverso tipo: antibióticos, alopurinol, antiinflamatorios no esteroideos, anticonvulsivantes y en especial la combinación de los mismos[2,3].

La introducción de un nuevo antiepiléptico, lamotrigina, se ha relacionado con la aparición de nuevos casos de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y NET. Esta droga a diferencia de sus antecesores tiene una mayor tasa de incidencia de dichas complicaciones, más aún cuando se usa concomitantemente con ácido valproico[4].

En este artículo reportamos el caso de una mujer de 59 años que presentó un episodio de NET, luego de 2 meses

de haber comenzado la toma de lamotrigina conjuntamente con ácido valproico.

Caso clínico

Paciente de 59 años, sexo femenino, con antecedentes de accidente cerebro-vascular hemorrágico en septiembre de 1999 y cirugía por clipado de aneurisma cerebral en agosto del 2000; en tratamiento con lamotrigina 50mg/d y ácido valproico 1750 mg/d por crisis parciales refractarias al tratamiento con oxacarbamacepina y ácido valproico. La paciente había comenzado a tomar lamotrigina 2 meses antes y recibía, además, clonazepam 0,5 mg por la noche desde hace varios años.

El proceso se inició con un cuadro respiratorio alto, conjuntivitis y una erupción eritematosa generalizada, por

lo que fue internada en nuestro hospital. A su ingreso se le suspendió la lamotrigina y el ácido valproico (Figura 1).

El **examen dermatológico** presentaba eritema localizado en dorso, cara, miembros, palmas y plantas y región periumbilical, con lesiones ampollares en boca y lengua. Las lesiones fueron progresando en 24 horas (Figura 2), con máculas eritemato-purpúricas de tamaños y formas variables, en partes confluentes. Algunas máculas se cubrían de ampollas, que evolucionaban dejando zonas erosivas en hombros, dorso y ambos pies. La dermatosis comprometía alrededor del 30% de la superficie corporal. Las mucosas estaban cubiertas por costras sero-hemáticas. El signo de Nicolsky era positivo.

Dentro de los **exámenes de laboratorio** se observaba: hematocrito 45%, hemoglobina 14,7 g/dl, glóbulos blancos 13.600/mm³, recuento de plaquetas 82.600/mm³, bilirrubina total 0,60 mg/dl, GOT 220 U/l, GPT 420U/L, LDH 701 U/L, glucemia 112 mg/dl, uremia 28 mg/dl, creatinina 0,90 mg/dl. Ionograma plasmático: sodio 135 meq/L, potasio 3,9 meq/L, cloro 103 meq/L, bicarbonato 24 meq/L. Sedimento urinario: abundantes pirocitos.

Al **examen clínico general** destacaba la presencia de fiebre, hipoxia y secreciones bronquiales aumentadas por lo que se decidió su ingreso a terapia intensiva. La radiografía de tórax mostraba infiltrados en base pulmonar derecha, iniciando tratamiento antibiótico con ceftazidima y amikacina. Fue evaluada por oftalmología y se detectaron úlceras en ambas córneas por lo que indicaron lentes de contactos terapéuticos para evitar sinequias.

La paciente requirió asistencia mecánica respiratoria, al tercer día de su internación, debido a distress respiratorio.

Los cultivos bacteriológicos del lavado broncoalveolar fueron positivos para *Acinetobacter* sp. El hemocultivo: 1 de 3 positivo para *Enterococcus* sp., urocultivo: también positivo para *Enterococcus* sp. Se sustituyó el tratamiento antibiótico por imipenem y vancomicina según antibiograma.

La **biopsia cutánea** demostró necrosis de queratinocitos, degeneración vacuolar de la capa basal y ampollas subepidérmicas, resultando compatible con necrólisis epidérmica tóxica.

Tratamiento: dada la gravedad del cuadro, se decidió utilizar inmunoglobulina humana intravenosa, al cuarto día de internación. La dosis fue de 0,5 gr/kg/día. en tres días sucesivos, observándose estabilización de las lesiones cutáneas al segundo día de tratamiento y no apareciendo lesiones nuevas. Localmente se colocó ungüentos con mupirocina.

Evolución: se retiró de asistencia mecánica respiratoria después de 21 días. Las lesiones cutáneas evolucionaron hacia la regresión, persistiendo como secuelas máculas hiperpigmentadas en piel, alteraciones en las faneras y una queratoconjuntivitis en ambos ojos. La paciente fue dada de

alta continuando controles oftalmológicos y dermatológicos con buena evolución.

Comentario

En los últimos años se ha propuesto un nuevo enfoque de los eritemas multiformes. Dentro del espectro continuo de este síndrome, se reordenaron las entidades que lo integran en dos grandes grupos de acuerdo con las características etiopatogénicas, clínicas, histopatológicas, de pronóstico y tratamiento[4]:

1. Eritema multiforme menor y mayor
2. Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica

Una causa muy frecuente del primer grupo es el virus del herpes simple. El segundo grupo suele ser desencadenado por diversos fármacos y en especial la combinación de varios de ellos. El tratamiento de estas patologías se debe instaurar tan pronto como sea posible con el fin de evitar complicaciones graves o inclusive la muerte del paciente.

La incidencia NET se estima en 0,4-1,2 casos por millón. La tasa de mortalidad varía entre el 30 y el 60% según los diferentes autores con una alta morbilidad[1]. Bastuyi-Garin et al. identifican siete factores de mal pronóstico de esta enfermedad: edad mayor de 40 años, presencia de malignidad, taquicardia mayor de 120 por minuto, superficie cutánea máxima afectada mayor del 10%, insuficiencia renal, hiperglucemia y acidosis metabólica[5]. Otros elementos referidos en la literatura predictivos de mala evolución son las complicaciones pulmonares y el momento de suspensión de la droga causal[6,7].

Entre las drogas antiepilépticas se han relacionado al NET las siguientes: fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, ácido valproico y más recientemente la lamotrigina[8].

La lamotrigina (3,5-diamino-6-(2,3 diclorofenil)1,2,4-triazina) es un nuevo anticonvulsivante no sedativo, derivado de la triazina, que se introdujo en 1990 en la unión europea y en 1994 en EE.UU. Es de utilidad en el tratamiento adyuvante de las crisis parciales refractarias y secundariamente generalizadas en pacientes con epilepsia[9].

Su mecanismo de acción es por medio de la estabilización de la membrana de la neurona pre-sináptica a través del bloqueo de los canales de sodio, voltaje dependientes, con lo cual previene la liberación de neurotransmisores excitatorios como el aspartato y glutamato.

Presenta efectos secundarios en un 5-10% de los pacientes, siendo los más frecuentes los trastornos cutáneos, que generalmente son exantemas leves[8]. Menos frecuentes son los cuadros graves como el de Stevens-Johnson (SSJ) y la NET, con una incidencia reportada de 1/1.000 en



Figura 1. Imagen al ingreso.

adultos y de 3/1.000 en niños[9,10] siendo superior a la de fenitoína y carbamacepina[11].

En la literatura se registran 13 casos publicados de NET por lamotrigina, y se estima que existieron 43 casos de SSJ[12]. Más del 80% de los pacientes con NET recibían concomitantemente ácido valproico, tal como sucedió con nuestra paciente. Este inhibiría el metabolismo de la lamotrigina por competición con la glucuronidación hepática, duplicando su vida media de 30 a 60 horas[9,10,13,15].

La asociación de lamotrigina con ácido valproico resulta particularmente de riesgo ya que aumenta el porcentaje de efectos adversos del 5 al 33%[9,10]. Por este motivo se recomienda iniciar el tratamiento con dosis de 25mg/d en días alternos durante las 2 primeras semanas en caso de uso junto con valproato y 50 mg/d si no se utiliza el mismo. También se sugiere que el aumento de la dosis para llegar a la dosis máxima se debe hacer lentamente[15].

La mayoría de los pacientes desarrollan la enfermedad 2 semanas después de haber comenzado la medicación, lo que coincide con el tiempo que demora la sensibilización inmune[13]. Sin embargo algunos sostienen que el riesgo de desarrollar estas complicaciones se extiende hasta las primeras 8 semanas de tratamiento[2,14].



Figura 2. NET Lesiones ampollares y erosivas en pierna y pie.

Nuestra paciente hacía 2 meses que tomaba lamotrigina, pero con dosis plenas 20 días antes de su internación.

La naturaleza idiosincrática de este efecto adverso, posiblemente sea multifactorial. Inicialmente existiría una alteración en el metabolismo del fármaco, que sería aún más pronunciado cuando hay combinación de drogas. Esto causaría una alteración antigénica en los queratinocitos que iniciaría una respuesta inmunológica mediada por células T[17], influenciada por ciertos tipos de complejo mayor de histocompatibilidad (HLA). Esto nos sugiere, además, una predisposición genética[15].

Dados estos hallazgos se han utilizado para su tratamiento diversos inmunosupresores. El rol de los corticoides sigue siendo discutido, sin embargo puede resultar de mucha utilidad la ciclosporina[8]. Esta droga se utilizó para la NET por primera vez en 1989, en base a los excelentes resultados obtenidos en la enfermedad injerto contra el huésped aguda. Otros autores comunican la utilización de plasmaféresis, ciclofosfamida, pentoxifilina con resultados controversiales[18].

Actualmente se ha descrito que una vez desencadenada la respuesta inmunológica los queratinocitos pueden hacer uso de sus receptores de superficie celular para inducir su muerte (apoptosis). Uno de estos receptores es el denominado Fas (CD95), que se encuentra en queratinocitos en condiciones basales y en otras células del organismo[19]. También expresan una molécula ligante Fas o Fas ligando (FasL), que se halla presente en grandes cantidades en pacientes con NET, pero no en aquellos con rash maculopapuloso inducido por medicamentos, ni en controles sanos[20]. La unión Fas-FasL es la principal causa de muerte masiva de queratinocitos, que origina el despegamiento epidérmico. El bloqueo del receptor Fas resulta una buena opción terapéutica para la NET. Este es el fundamento del uso de



Figura 3. Imagen a los 40 días con las lesiones cutáneas en franca regresión.

la inmunoglobulina humana ya que esta posee anticuerpos anti -Fas[19].

Por otra parte es conocido que la inmunoglobulina humana disminuye el riesgo de infecciones severas, las cuales son la principal causa de muerte de la NET.

Recientemente Tret et al. concluyen que la inmunoglobulina humana intravenosa disminuye significativamente la mortalidad en pacientes con NET[21]. Por contrapartida, en

un reporte de 34 pacientes con SSJ- NET refieren que sus resultados no justifican el uso sistemático de inmunoglobulina humana intravenosa, especialmente en los casos que se acompañan de alteración de la función renal[22].

La inmunoglobulina humana es un hemoderivado de la recolección de plasma humano, compuesto por el 90% de Ig G. Se administra de forma intravenosa a razón de

0,2 a 2 gr/kg /día durante 3 a 5 días consecutivos [16,20,23,24].

Dentro de sus efectos adversos están los relacionados con las impurezas que pudiera presentar (virus no detectables, sustancias solubles, inmunoglobulinas diferentes a la Ig G), las reacciones generales (mialgias, cefaleas, flushing, fiebre, escalofríos), reacciones por hipersensibilidad y/o anafilaxia, anemia hemolítica, complicaciones renales, complicaciones neurológicas, episodios trombóticos, entre otros[25].

Ante la gravedad del estado de nuestra paciente, optamos por esta opción terapéutica. La inmunoglobulina fue administrada en una dosis de 0,5 gr/k/día. durante tres días consecutivos. La respuesta fue rápida con disminución de la progresión del cuadro luego de 24 horas de la primera dosis y comenzando a reepitelizar las lesiones luego de la última. El compromiso ocular persistió a pesar de la terapéutica. Esto también puede suceder con otros tratamientos, es por esto que la NET representa una causa importante de pérdida de la visión[26].

La paciente no presentó reacciones adversas. Mencionamos como inconveniente de esta terapéutica su alto costo.

En conclusión, la lamotrigina es un fármaco con un riesgo superior a otros antiepilépticos de desarrollar reacciones adversas cutáneas graves. Se debería tener especial precaución cuando se combina con otros fármacos. Ante la eventual aparición de NET es de vital importancia un diagnóstico temprano y un correcto manejo general, que debe ser multidisciplinario.

Destacamos el tratamiento con inmunoglobulina humana, como una nueva opción terapéutica a tener en cuenta en esta grave afección.

Bibliografía

- Schulz JT, Sheridan RL, Ryan CM, Mc Kool B, Tompkins RG. A 10-year experience with toxic epidermal necrolysis. *J Burn Care Rehabil* 2000;21:199-204.
- Rougeau JC, Kelly JP, Naldi L, et al. Medicación use and the risk of Stevens- Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med* 1995; 333:1600-7.
- Wolkenstein P, Revuz J. Toxic epidermal necrolysis. *Dermatol Clin* 2000;18:485-95,ix.
- Bastuji-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.
- Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocci M, Roujeau JC, et al. SCORTEN: A severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2000;115:149-53.

6. Lebargy F, Wolkenstein P, Gisselbrecht M, et al. Pulmonary complications in toxic epidermal necrolysis: a prospective clinical study. *Intensive-Care-Med.* 1997; 23:1237-44.
7. García Doval 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.
8. Palomo A, Rodríguez Gómez J, Guerrero E. Necrólisis epidérmica tóxica inducida por lamotrigina. Tratamiento con ciclosporina. *Actas Dermosifilogr* 1999;90:612-615.
9. Bushman M, Brooke R, Hewitt-Symonds, M. Prolonged toxic epidermal necrolysis due to Lamotrigine. *Clin. Exp. Dermatol.* 2000;25: 349-51.
10. Bocquet H, Farmer M, Bresieux JM. Lyell syndrome and Stevens-Johnson syndrome caused by lamotrigine. *Ann-dermatol-venerol.*1999;126:46-8.
11. Duval X, Chosidow O, Semah F, Lipsker D. Lamotrigine versus carbamazepine in epilepsy. *Lancet* 1995; 345:1301-2.
12. Schlienger RG, Shapiro LE, Shear NH. Lamotrigine- induced severe cutaneous adverse reactions. *Epilepsia* 1998;39 (Suppl 7):S22-6.
13. Vukelic D, Bozinovic D, Tesovic G. Lamotrigine and toxic epidermal necrolysis. *Dermatology.* 1997;195:307.
14. Rzanny B, Correia O, Kelly JP. Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis during first weeks of antiepileptic therapy: a case-control study. Study group of the international case control study on severe cutaneous adverse reactions. *Lancet* 1999;353:2190-4.
15. Sullivan J R, Watson A. Lamotrigine-induced toxic epidermal necrolysis treated with intravenous cyclosporin: a discussion of pathogenesis and immunosuppressive management. *Australas J Dermatol.* 1996;37: 208-12.
16. Stella M, Cassano P, Bollero D, Clemente A. Toxic epidermal necrolysis treated with intravenous high-dose immunoglobulins: our experience. *Dermatology* 2001;203:45-9.
17. Leyva L, Torres M J, Posadas S. Anticonvulsant-induced toxic epidermal necrolysis: monitoring the immunologic response. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105(1 Pt 1): 157-65.
18. Egan CA, Grant WJ, Morris SE. Plasmapheresis as an adjunct treatment in toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 458-61.
19. Viard I, Wehrli P, Bullan R, et al. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science.* 1998; 282:490-3.
20. French. Inhibición de la necrólisis epidérmica tóxica con Ig G intravenosa humana. *Act Terap Dermatol* 2000; 23:369.
21. Trent Jt, Kirsner RS, Romanelli P, Kerdel FA. Analysis of intravenous immunoglobulin for the treatment of toxic epidermal necrolysis using SCORTEN: the university of Miami experience. *Arch Dermatol.* 2003; 139:39-43.
22. Bachot N, Revuz J, Roujeau JC. Intravenous immunoglobulin treatment for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a prospective noncomparative study showing no benefit on mortality or progression. *Arch Dermatol* 2003; 139: 33-6.
23. Magina S, Lisboa C, Goncalves E, Conceicao F. A case of toxic epidermal necrolysis treated with intravenous immunoglobulin. *Br J Dermatol* 2000; 142:191-2.
24. Rutter A, Luger TA. High-dose intravenous immunoglobulin: an approach to treat severe immune-mediated and autoimmune disease of the skin. *J Am Acad Dermatol.* 2001; 44: 1010-24.
25. Dahl MV, Bridges Ag. Intravenous immune globulin: Fighting antibodies with antibodies. *J Am Acad Dermatol.* 2001; 45:775-83.
26. Power WJ, Ghoraihi M; Merayo-Lloves J, et al. Analysis of the acute ophthalmic manifestations of the erythema multiforme/ Stevens-Johnson syndrome / toxic epidermal necrolysis disease spectrum. *Ophthalmology.*1995; 102:1669-76.