

Necrolisis epidérmica tóxica

Raúl Carrillo-Esper,^{a,*} Sandra Elizondo-Argueta,^b Martín de Jesús Sánchez-Zúñiga,^b
Porfirio Visoso-Palacios,^b Héctor Cedillo-Torres^b y Jorge Raúl Carrillo-Córdova^c

^aServicio de Terapia Intensiva y ^bUnidad de Cuidados Intensivos, Hospital Central Sur de Alta especialidad de PEMEX, México D.F., México
^cFacultad de Medicina, UNAM, México D.F., México

Recibido en su versión modificada: 3 de febrero de 2006

Aceptado: 24 de febrero de 2006

RESUMEN

La necrolisis epidérmica tóxica es el prototipo de enfermedad proapoptótica. El disparador antigénico es por lo general un fármaco o sus metabolitos. Se caracteriza por disregulación del sistema CD95. Histopatológicamente se observa desprendimiento y necrosis de la epidermis con presencia de queratinocitos apoptóticos. Clínicamente se expresa con lesiones eritemato-ampollosas, que afectan piel y mucosas. Se asocia a complicaciones graves como sepsis y choque séptico. El manejo en la unidad de terapia intensiva con base en medidas de apoyo e inmunoglobulinas modifica la historia natural de la enfermedad. El Factor VII recombinante activado es útil para el control de la hemorragia microvascular asociada.

Palabras clave:

Necrolisis epidérmica tóxica, inmunoglobulinas, apoptosis, Factor VII recombinante activado

SUMMARY

Toxic epidermal necrolysis is the prototype of a proapoptotic disease characterized by system CD95 dysregulation. Drugs constitute the main antigenic triggers. Histopathologically it is characterized by epidermis detachment and necrosis with apoptotic keratinocytes. Clinical presentation includes erythematous-ampullous lesions in the skin and mucous membranes. It is associated with serious complications such as severe sepsis and septic shock. The management in the intensive care unit includes support treatment and specific treatment with immunoglobulins that alter disease course. Recombinant activated Factor VII is effective to control the associated microvascular haemorrhage.

Key words:

Toxic epidermal necrolysis, immunoglobulins, apoptosis, activated recombinant Factor VII

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. 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 a 40%.¹⁻³

El objetivo de esta revisión es presentar dos casos de NET manejados en la Unidad de Terapia Intensiva (UTI) haciendo énfasis en los mecanismos moleculares de la enfermedad y abordaje terapéutico con base en los conocimientos actuales.

Casos clínicos

Caso 1. Paciente femenino de 48 años de edad con colangitis secundaria a lesión de la vía biliar, desarrolló infección de vías

aéreas superiores durante su estancia hospitalaria, por lo que se manejó con amoxicilina, clavulanato y ciprofloxacino. Por prurito se agregó al manejo fenobarbital. Desarrolló dermatosis eritemato-ampollosa a nivel de cara y cuello, las cuales en 12 horas se diseminaron a todo el cuerpo, incluyendo palmas, plantas y mucosas, asociadas a síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, hipotensión e incremento del trabajo respiratorio. Ingresó a la Unidad de Terapia Intensiva (UTI); en donde se inició tratamiento a base de intubación y ventilación mecánica, reanimación guiada por metas, vasopresor e inotrópico y terapia antimicrobiana. Se realizó biopsia de piel en la que se observó desprendimiento y necrosis de la epidermis, vesículas subepidérmicas, infiltrado inflamatorio a expensas de linfocitos y neutrófilos a lo largo de la unión dermoepidérmica, espongirosis y queratinocitos apoptóticos. Con el cuadro clínico y la imagen histológica se llegó al diagnóstico de NET, con índice de gravedad SCORTEN (Severity of Illness Score for Toxic Epidemial Necrolysis) de 3. Se inició manejo específico con inmunoglobulina humana a dosis de 0.5g/kg/d durante cuatro días.

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. Raúl Carrillo-Esper, Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Central Sur de Alta Especialidad, PEMEX. Periférico sur 4091, Col. Fuentes del Pedregal. Deleg. Tlalpan, 10700 México, D.F. Tel.: (55) 5645-1684, ext. 51155. Correo electrónico: seconcapcma@mail.medinet.net.mx

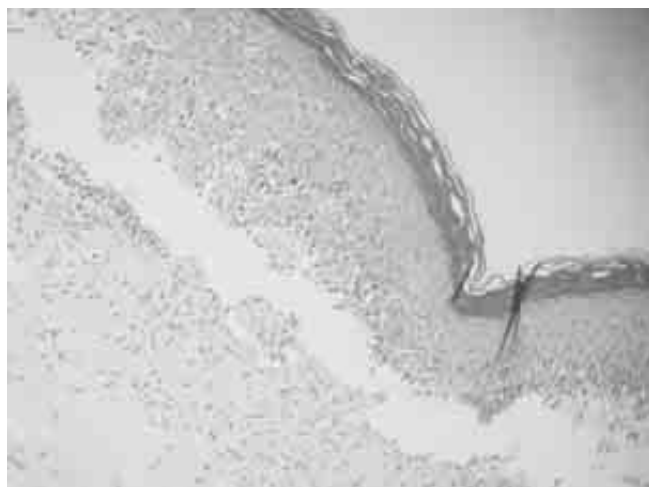


Figura 1, Caso 1. Biopsia de piel en la que se observa desprendimiento de la epidermis, infiltrado inflamatorio a expensas de linfocitos y neutrófilos a lo largo de la unión dermoepidérmica.

Por hemorragia microvascular grave de piel y mucosas refractaria a tratamiento (Vitamina K, plasma fresco y aprotinina) requirió de Factor VII recombinante activado a dosis de 100 mcg/kg dosis única. A la semana de ingreso a la UTI con involución de lesiones dérmicas y de mucosas, integración de los injertos de piel (epifast), retiro de ventilación mecánica, suspensión de vasopresor e inotrópico, de escalación de antimicrobianos y egresó del servicio (Figura 1).

Caso 2. Paciente de 44 años con diagnóstico de epilepsia, tratamiento a base de Fenobarbital y ácido Valproico. Se agrega Risperidona a su manejo anticonvulsivo y dos días después inició con lesiones eritemato-pruriginosas en tronco que se diseminaron a extremidades, con involucro de palmas, plantas, genitales y mucosas. Ingresó al servicio de UTI con choque séptico y síndrome de insuficiencia respiratoria aguda. Se observaron lesiones eritemato-ampollosas con tendencia a ser confluentes, generalizadas, con grandes zonas de desprendimiento epidérmico e involucro de mucosa oral y faríngea. Biopsia de piel: desprendimiento y necrosis de la epidermis, vesículas subepidérmicas, infiltrado inflamatorio a expensas de linfocitos y neutrófilos a lo largo de la unión dermoepidérmica, espongiosis y queratinocitos apoptóticos. Se llegó al diagnóstico de NET, con índice de gravedad SCORTEN de 5 con 60% de superficie corporal afectada. En la endoscopia se observó en esófago friabilidad de la mucosa con hemorragia, ulceraciones y pseudomembranas. Radiografía de tórax con infiltrados bilaterales. Tratamiento instituido, protocolo de reanimación guiada por metas, vasopresores e inotrópicos, tratamiento antimicrobiano, apoyo mecánico ventilatorio con técnica de apertura alveolar y protección pulmonar (Figura 2). El tratamiento específico para NET se inició con inmunoglobulina humana, dosis de 0.5/kg/día por cuatro días. Durante su estancia en la UTI presentó hemorragia microvascular de piel y mucosas que no cedió a tratamiento habitual (Vitamina K, plasma fresco y aprotinina), requirió de Factor VII recombinante activado a dosis de 100 mcg/kg

dosis única con lo que se controló de manera satisfactoria, posterior a lo cual se colocaron injertos de piel en las zonas afectadas (epifast) con buena integración. Dos semanas después del tratamiento con evolución satisfactoria lográndose extubación, de-escalamiento de antimicrobianos y suspensión de inotrópicos y vasopresores la paciente fue dada de alta del servicio.

Discusión

Ruskin describió por primera vez en 1948 un cuadro similar a la NET y en 1956 Alan Lyell fue quien propuso el término después de describir a cuatro pacientes que se presentaron con eritema y ampollas generalizadas, así como desprendimiento extenso de la piel.^{1,4}

Algunos investigadores proponen que el síndrome de Steven-Johnson y la NET son la misma enfermedad con diferentes grados de afección cutánea, esto basado en las manifestaciones clínicas y estudio histopatológico.^{1,2}

Los antibióticos, en especial, Aminopenicilinas, Cefalosporinas y sulfonamidas, son los agentes etiológicos más frecuentemente involucrados, seguidos por los antiinflamatorios no esteroideos, analgésicos, anticonvulsivantes (fenobarbital, carbamacepina, fenitoína, valproato) y alopurinol. Se ha descrito asociada a la enfermedad injerto vs huésped, cáncer, infección por virus de inmunodeficiencia adquirida y lupus eritematoso generalizado. Mandelcor y col., describen dos casos en los que la presentación de NET fue subaguda y con niveles séricos elevados de anti ANA, anti-Ro, anti-La.^{1,5-7}

La NET es secundaria a una reacción de hipersensibilidad mediada por células, restringida a HLA-1, que condiciona expansión clonal de CD-8+ y linfocitos citotóxicos.

La citotoxicidad es mediada por granzimas de linfocitos citotóxicos y por el receptor Fas ligando (Fas-L), además de activación de la vía del factor de necrosis tumoral alfa, y la inhibición de los receptores antiapoptóticos de la vía del factor nuclear kappa-beta.^{4,8,9}

Cuadro I. SCORTEN (Severity of Illness Score for Toxic Epidermal Necrolysis)

Variable

- Edad mayor de 40 años
- Frecuencia cardíaca mayor de 120 lpm
- Cáncer o hemopatía.
- Nitrógeno ureico >10 mmol/L (10 mEq/L)
- Glucosa > 14 mmol/L (252 mg/dL)
- Bicarbonato sérico < 20 mmol/L (20 mEq/L)
- Superficie corporal afectada >10%

A cada variable se le da puntaje de 1 y, posteriormente, se sumarán.

- El porcentaje de mortalidad es de acuerdo a la suma de los puntos:
 - 0 a 1 factor = 3%
 - 2 factores = 12%
 - 3 factores = 35%
 - 4 factores = 58%
 - 5 ó más factores = 90%

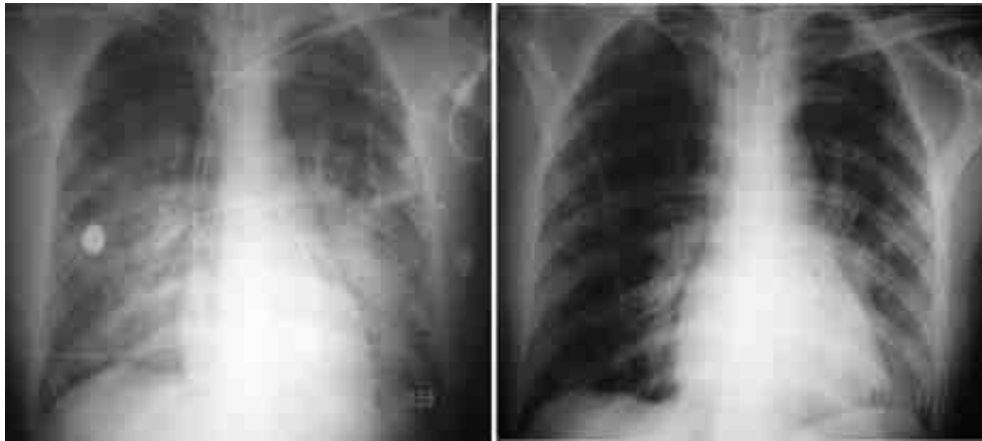


Figura 2, Caso 2. Radiografías de tórax. Izquierda: Infiltrados pulmonares bilaterales y confluentes en una enferma con NET; derecha: Resolución de infiltrados pulmonares una vez instituido tratamiento con técnica de reclutamiento alveolar con protección pulmonar.

La NET es el prototipo de enfermedad proapoptótica en que la apoptosis masiva de queratinocitos es secundaria a disregulación en la vía del factor de necrosis tumoral alfa, del sistema CD95 (Fas ligando-Fas receptor, una molécula soluble del FNT- α) con sobreexpresión del receptor de membrana Fas y alteraciones en la homeostasis del 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 CD3+/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.^{3,10,11}

La fase aguda de la enfermedad por lo general tiene duración de 8 a 12 días y se caracteriza por fiebre, mucositis y lesiones eritemato-ampollosas de la piel con desprendimiento de la misma. No hay descripciones detalladas sobre la duración de la evolución natural de la enfermedad pero en varias series de casos se ha observado que el tiempo medio entre el inicio del cuadro y la hospitalización fue de dos días y entre el inicio del cuadro y el momento de mayor superficie corporal afectada fue de 3 a 6 días (entre el ingreso hospitalario y el momento de máxima superficie afectada sólo transcurrían 1 a 6 días).¹²

El signo de Nikolski (Figura 3) descrito por primera vez en una paciente con pénfigo, es característico de la NET y es la expresión clínica del desprendimiento dermo-epidérmico. La NET se presenta de manera inicial con exantema pruriginoso en tórax que evoluciona a una lesión ampollosa y se disemina a toda la superficie corporal con afección de mucosas. Las lesiones en mucosas pueden ser generalizadas y se asocian a erosiones y hemorragia microvascular de difícil control. La reepitelización de la piel se presenta dos semanas después del cuadro, con duración entre tres o más semanas para la recuperación parcial, las lesiones en mucosas pueden persistir por meses posterior al evento y pueden dejar secuelas graves (sinblefaros, fimosis, sinequias vaginales, estenosis esofágica, etc.).^{1,4,13}

La gravedad de la NET se evalúa de acuerdo con el índice SCORTEN.¹⁴

Palmieri *et al*, en una revisión realizada en 199 pacientes, describió los siguientes factores de riesgo asociados a una mayor mortalidad: edad avanzada, retardo en el ingreso a una unidad especializada, inicio temprano de nutrición parenteral, puntaje APACHE II mayor de 20 puntos, comorbilidades, afección de más de 25% de superficie corporal, intubación orotraqueal, y uso de nitrato de plata tópico.⁴



Figura 3. Signo de Nicholski. Nótese el desprendimiento epidérmico.

En México Díaz de León y col., han hecho énfasis en el tratamiento de la NET con base en un manejo multidisciplinario, el uso de heparina y dipiridamol con buenos resultados.¹⁵⁻²⁰

El uso de esteroides es controversial. Los estudios que apoyan su aplicación recomiendan la administración de dexametasona a dosis de 8 a 16 mg al día por 7 a 10 días, con la finalidad de bloquear la evolución del proceso. Otros autores recomiendan el uso de Prednisona a dosis de 1-2 mg/kg/d. A pesar de lo anterior el consenso general basado en la evidencia recomienda no usar esteroides pues se asocia a mayor incidencia de infección, sepsis, choque séptico y mayor mortalidad.^{12,21,26}

Las Inmunoglobulinas por vía intravenosa son una excelente alternativa terapéutica para pacientes con NET, debido a que interfieren con el proceso de muerte celular al bloquear la activación del receptor de superficie Fas-L (CD95). La dosis recomendada de inmunoglobulinas para el manejo de la NET es de 0.2 a 0.75 g/kg/d durante cuatro días consecutivos. En una serie de casos asiáticos se administró dosis de hasta 2 g/kg/d, sin efectos adversos y con resultados favorables, pero aún se requieren más estudios para validar esta dosificación.^{2,9,22-25,27}

Las complicaciones asociadas a la NET son: infecciones, choque séptico, disfunción orgánica múltiple, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, neumonía, edema agudo pulmonar, hemorragias micro y macrovasculares de piel y mucosas, alteraciones hidroelectrolíticas.

El Factor VII recombinante activado (FVIIra) tiene indicación precisa para el tratamiento de pacientes hemofílicos con o sin inhibidores que son sometidos a cirugía o que presentan hemorragia aguda, pero recientemente se ha incluido en el armamento terapéutico para el manejo de otras entidades no asociadas a hemofilia que cursan con hemorragia grave. Todas estas entidades comparten un común denominador que es la hemorragia microvascular secundaria a la deficiente producción de trombina por disminución en los niveles de factores de coagulación como FV, FVII, FIX, FXI, fibrinógeno y plaquetas, que resulta en formación de un coágulo friable y sensible a la fibrinólisis. Éste es el primer reporte a nivel internacional en que se utilizó FVIIra en NET con hemorragia microvascular grave que no respondió al tratamiento habitual.²⁸⁻³⁰

Conclusiones

La NET es el prototipo de enfermedad proapoptótica y proinflamatoria en la que se encuentra presente la interacción de linfocitos CD8+, activación del Fas-L (CD95), y con el consecuente desarrollo de una respuesta inflamatoria sistémica. Actualmente los pacientes con presencia de esta enfermedad deben ser inmediatamente trasladados a una UTI para iniciar en forma pronta el tratamiento no sólo con inmunoglobulina humana (ya demostrado su efecto benéfico en varios estudios), sino también se deben corregir todas y cada una de las diversas alteraciones presentes a través de una adecuada reanimación, protección de la vía aérea, terapia antimicrobiana temprana, tratamiento oportuno de las complicaciones, como en estos casos el uso de FVIIra por presencia de hemorragia grave y prevenir las secuelas.

Referencias

- Letko E, Papaliodis DN, Papaliodis G, Dayoud YJ, Ahmed AR, Foster CS. Stevens - Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2004;94:419-436.
- Nasser M, Bitterman D, Nassar F. Intravenous Immunoglobulin for treatment of Toxic Epidermal Necrolysis. *Am J Med Sci* 2005;329:95-98.
- Knowles SR, Uetrecht J, Shear NH. Idiosyncratic drug reactions: the reactive metabolite syndromes. *Lancet* 2000;356:1587-1591.
- Palmieri TL, Greenhalgh DG, Spence RJ, Peck MD, Jeng CC, Mazingo DW, et al. Multicenter Review of Toxic Epidermal Necrolysis treated in U.S. Burn Centers at the End of the Twentieth Century. *J Burn Care Rehabil.* 2002;23: 87-96.
- Mandelcorn R, Shear NH. Lupus-associated Toxic Epidermal Necrolysis: a novel manifestation of lupus? *J Am Acad Dermatol.* 2003;48(4):525-529.
- Roujeau JC, Nelly JP, Naldi L. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med.* 1995;333: 1600-1607.
- Lin MS, Dai YS, Pwu RF, Chen YH, Chang NC. Risk estimates for drugs suspected of being associated with Stevens - Johnson syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: a case-control study. *Intern Med J.* 2005;35(3):188-190.
- Lerch M, Pichler WJ. The Immunological and clinical spectrum of delayed drug-induced exanthems. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4:411-419.
- Chave TA, Mortimer NJ, Sladden MJ, Hall AP, Hutchinson PE. Toxic Epidermal Necrolysis: current evidence, practical management and future directions. *Brit J Dermatol* 2005;153(2):241-253.
- Nassif A, Bensussan A, Boumsell L, Deniaud A, Moslehi H, Wolkenstein P, et al. Toxic Epidermal Necrolysis: Effector cells are drug-specific cytotoxic. *T Cell J Allergy Clin Immunol* 2004;114:1209-1215.
- Virad I, Wherli P, Bullan R, Scheneider P, Holler N, Salomon D, et al. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science.* 1998;282:490-493.
- Wong K, Kennedy PJ, Lee S. Clinical manifestations and outcomes in 17 cases of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Aust J Dermatol.* 1999;40:131-134.
- García ID, Roujeau JC, Cruces MP. necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Steven Johnson, clasificación y actualidad terapéutica. *Actas Dermosifiliogr.* 2000;91:541-551.
- Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M, Roujeau JC, Revuz J, Wolkenstein P, et al. SCORTEN: a Severity-of Illness Score for Toxic Epidermal Necrolysis. *J Invest Dermatol* 2000;115:149-153.
- Díaz de León PM, Torres ZM, González IJ, Macotela RE. necrólisis Epidérmica Tóxica y Coagulación Intravascular en una paciente con Insuficiencia Renal Aguda Post-transfusional. *Rev Fac Med* 1972;15:19-23.
- Díaz de León PM, González MA, Ramírez OH, Zurita CR, Rojas YE, Ronces VR. Caso Clínico: necrólisis Epidérmica Tóxica, Avance terapéutico. *Arch Invest Med IMSS.* 1973;4:153-158.
- Díaz de León PM, Valencia CM, López-LLera MM, Rubio LG. Revaloración terapéutica de la necrólisis Epidérmica Tóxica con embarazo. *Gin Obst Mex.* 1976;39:77-84.
- Juárez DN, Díaz de León PM. Necrólisis Epidérmica Tóxica, Coagulación Intravascular Diseminada, Insuficiencia Renal Aguda. Un enfoque terapéutico en la prevención de la insuficiencia renal aguda secundaria a coagulación intravascular diseminada. *Nefrol Mex.* 1982;2:143-149.
- Martínez SJ, Díaz de León PM. Profilaxis de la Coagulación Intravascular en la necrólisis Epidérmica Tóxica. *Rev Med IMSS.* 1982;20:479-483.
- Díaz de León PM, Moreno SA, González DJ, Briones GJ. necrólisis Epidérmica Tóxica. *Cir Ciruj.* 2006 (1). En prensa.
- Halebian PH, Corden J, Madden MR, Finklestein JL, Shires GT. Improved burn center survival of patients with Toxic Epidermal Necrolysis managed without corticosteroids. *Ann Surg* 1986;204:503-512.
- Bachot N, Roujeau JC. Intravenous Immunoglobulins in the treatment of severe drug eruptions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003;3:269-274.
- Hebert AA, Bogle M. Intravenous immunoglobulin prophylaxis for recurrent Stevens-Johnson Syndrome. *J Am Acad Dermatol.* 2004;50:286-288.
- Tan AW, Thong BY, Yip LW, Ching HH, Ng SK. High-dose intravenous immunoglobulins in the treatment of Toxic Epidermal Necrolysis: an Asian series. 2005;32:1-6.
- Tristani PF, Petersen MJ, Saffle JR, Morris SE, Zone JJ. Treatment of Toxic Epidermal Necrolysis with Intravenous Immunoglobulin in children. *J Am Acad Dermatol.* 2002;47:548-552.
- Brambilla G, Brucato F, Angrisano A. Treatment of Toxic Epidermal Necrolysis. *Ann Burns Fire Disasters.* 2002;15:12-18.
- Smoot EC. Treatment issues in the care of patients with toxic epidermal necrolysis. *Burns.* 1999;25:439-442.
- Carrillo-Esper R, Salmeron NP, Carvajal RR, Contreras DV, Hernández AC. Rompiendo el paradigma del modelo humoral al modelo celular de la coagulación. Aplicación clínica en el enfermo grave. *Rev AMMCTI* 2004;18: 17-23.
- Hoffman M, Monroe III MD. The action of high-dose factor VIIa in a cell-based model hemostasis. *Disease A month* 2003;49:1-7.
- Enomoto MT, Thorborg P. Emerging off-label Uses for Recombinant Activated Factor VII: Grading the Evidence. *Crit Care Clin* 2005;21:611-632.