

## ¿CUAL ES SU DIAGNOSTICO?

# RASH Y LESIONES AMPOLLARES DE RÁPIDA EVOLUCIÓN

Dres. Alejandro Malbrán\*, Marcela Bacchiocchi\*\*

Una mujer blanca de 47 años de edad fue medicada con carbamazepina por un episodio convulsivo. Diez días más tarde notó la aparición de un rash eritematoso en todo el cuerpo y lesiones ampollares de la boca, nariz, ojos, vagina y ano. Las lesiones confluyeron rápidamente y desarrolló fiebre. Al examen

tenía la piel con el «signo de la ropa mojada» y con Nicolsky ampliamente positivo. Fue admitida en terapia intensiva, se adecuó la temperatura ambiental para evitar la pérdida de calor y se le administraron líquidos, electrolitos y antibióticos. La paciente sobrevivió.



1. Síndrome de Stevens Johnson
2. Síndrome estafilocócico de la piel escalada
3. Necrolisis epidérmica tóxica
4. Enfermedad de Kawasaki
5. Síndrome de shock tóxico
6. Psoriasis pustular aguda (tipo von Zumbusch)
7. Quemadura de segundo grado

\* CORIC, Unidad de Alergia e Inmunología Clínica. Uriburu 1267,1114 Capital Federal

\*\* Servicio de Dermatología Hospital Privado de Comunidad. Córdoba 4545 (7600) Mar del Plata, Argentina.

## DIAGNOSTICO:

Necrolisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell); por carbamazepina.

## COMENTARIO:

La necrolisis epidérmica tóxica (NET) es una severa enfermedad exfoliativa idiosincrática de la piel y las mucosas, cuya lesión básica es la muerte de los keratinocitos y cuya principal manifestación es la epidermolisis semejante a escaldamiento de una parte o toda la piel. Clínicamente se comporta como un «fallo agudo de piel» semejante a un gran quemado.

Ocurriría en una incidencia de 0.4 a 1.2 casos por millón de pacientes tratados con alguna droga - detalladas más abajo- y la mortalidad llega al 30%.

Aún existen controversias respecto a su clasificación, aunque la mayoría de los autores la considera una forma mayor de eritema polimorfo.

### ERITEMA POLIMORFO:

#### 1- MENOR:

- a- ERITEMA IRIS
- b- HERPES IRIS

#### 2- MAYOR:

- a- SINDROME DE STEVENS JOHNSON
- b- NECROLISIS EPIDERMICA TOXICA (SÍNDROME DE LYELL)

Su principal causa (en casi el 90% de los casos) es una reacción inducida por drogas, idiosincrática e independiente de la dosis, que aparece entre la primera y tercera semana de la ingesta de la droga (en el primer episodio) o 48 hs. después en los raros casos en los que por error se la administra nuevamente (segundo episodio).

Un tiempo de exposición mayor a 3 semanas o menor a las 24hs hace improbable una NET, con la excepción de la fenitoína, que puede desarrollar una NET entre las 2 y 8 semanas después de iniciar la droga.

Entre los fármacos más implicados figuran en orden de frecuencia los anticonvulsivantes (fenitoína, barbitúricos y carbamazepina); seguidos por las sulfamidas, drogas artinflamatorias no esteroideas (DAINE) del grupo de pirazonas y oxicanes; otros antibióticos (amoxicilina, cefalosporinas...) y el allopurinol<sup>1,2</sup>.

Otras causas raras de NET incluyen ciertas vacunas (DPT o triple viral), virosis como sarampión, influenza, hepatitis, aunque nunca herpes ni mycoplasmas más vinculables con Síndrome de Stevens Johnson.

Su cuadro clínico es de comienzo agudo y dramático, con dolor generalizado de la piel acompañado de fiebre, astenia y postración con la aparición de una erupción simétrica en la parte superior del cuerpo que rápidamente se generaliza.

El rash puede ser escarlatiniforme, pero otras

veces aparecen máculas con centro violáceo, que no alcanzan a ser típicas «diana o target» de eritema polimorfo<sup>3,4,5</sup>. En horas o hasta 2 días la piel se cubre de ampollas flácidas que se diseminan por la presión lateral: «signo de Nikolsky» (separación de la epidermis de la dermis al hacer presión con el dedo).

La positividad de este signo indica la presencia de una ampolla subepidérmica.

La epidermolisis, es el «despegamiento» de la epidermis en colgajo, pudiendo afectar una parte o hasta la totalidad del tegumento.

Casi todos los pacientes tienen compromiso de mucosas, que se afectan en el siguiente orden de frecuencia: orofaríngea, ocular y genital. Las lesiones pueden ser erosiones labiales cubiertas de una gruesa costra (como en sind. de Stevens Johnson). Pueden presentarse disfagia, fotofobia y enrojecimiento ocular con erosiones conjuntivales pseudomembranosas con tendencia posterior a las sinequias entre párpado y conjuntiva (simblefaron, ectropion, entropion y triquiasis).

Las erosiones genitales pueden conducir a fimosis o a sinequias vaginales.

El compromiso sistémico por la enfermedad puede ser intenso con alteraciones digestivas: con esofagitis, colitis pseudomembranosa con diarreas sangrantes, hepatitis en un 10% y pancreatitis aguda en raras ocasiones. A nivel respiratorio puede presentarse una neumonía o neumonitis y edema pulmonar por aumento de la permeabilidad alvéolo capilar.

El riñón puede verse afectado por alteraciones funcionales y en raras ocasiones por glomerulonefritis.

La anemia (eritroblastopénica), linfopenia (a veces con neutropenia que es un signo de mal pronóstico), trombopenia y eosinofilia son comunes; aunque la coagulación intravascular diseminada es rara.

La mortalidad sigue siendo muy elevada: del 25 al 70% según las diferentes series.

Las causas principales de muerte son las mismas que en los grandes quemados: infecciones, con sepsis por estafilococo aureus o pseudomona y trastornos hidroelectrolíticos.

El diagnóstico de este síndrome se realiza correlacionando las manifestaciones dermatológicas con los hallazgos histopatológicos, pero el diagnóstico es fundamentalmente clínico. La histología es un poco lenta para la velocidad del daño de esta enfermedad, y los hallazgos pueden no ser 100% específicos. En la biopsia de piel se aprecia una necrosis total de la epidermis, con pocas alteraciones dérmicas debido a la agudeza del cuadro. La inmunofluorescencia directa (de piel) es negativa en todos los casos.

Los keratocitos mueren por apoptosis, lo que lleva a la separación dermo-epidérmica. La muerte celular se produce por la interacción del receptor de muerte celular FAS expresado constitutivamente en los queratinocitos, con el ligando fisiológico de FAS

(FASL). Por motivos desconocidos el FASL se encuentra sobreexpresado en la piel de pacientes con TEN, pero no en controles normales o en exantemas por drogas. Esto llevó al uso de Gammaglobulina IV en dosis de 0.2 a 0.75 g/kg de peso corporal por cuatro días consecutivos, en 10 pacientes afectados por esta enfermedad, produciendo rápida mejoría en 24 a 48 hs.

La gammaglobulina contendría anticuerpos naturales que bloquearían aquellos que en el enfermo inducirían la muerte celular<sup>6</sup>.

Criterios diagnósticos de NET:

- 1- Ampollas y/o erosiones, afectando más del 20% de la superficie corporal.
- 2- Ampollas desarrolladas sobre superficie eritematosa
- 3- Afectación de piel no expuesta al sol
- 4- Epidermólisis en colgajos mayores de 3 cm.
- 5- Compromiso mucoso.
- 6- Dolor de piel dentro de las 48 hs de iniciado el rash.
- 7- Fiebre.
- 8- Biopsia compatible con NET inducido por drogas.

**CARBAMAZEPINA** es un compuesto sintético derivado de la dibenzozepina, emparentado con las drogas antidepresivas tricíclicas por su estructura química.

Actualmente se la utiliza para trastornos convulsivos, neuralgia del trigémino y postherpética.

El 5 al 10% de los pacientes que reciben la droga deben suspenderla por sus efectos adversos. Estos pueden ser cutáneos o sistémicos.

Dentro de los cutáneos figuran: angioedema, erupción fija por droga, eritema nodoso, vasculitis, eritrodermia, erupción liquenoide, lupus eritematoso inducido por drogas, fotosensibilidad, erupción acneiforme, rash psoriasisiforme, dermatomiositis, síndrome de Stevens Johnson y NET.

Los efectos adversos sistémicos incluyen: somnolencia, mareos, ataxia, parestesias, cefaleas, trastornos de la acomodación visual con diplopía y visión borrosa, anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, ictericia hepatocelular y colestática, pancitopenias, oliguria aguda con hipertensión, tromboflebitis e insuficiencia del ventrículo izquierdo con colapso cardiovascular.

Merece principal atención un síndrome raro que aparece en uno de cada 5000 pacientes que ingieren la droga, denominado **síndrome de hipersensibilidad**. Se caracteriza por ser idiosincrático, apareciendo entre 2 a 6 semanas después de la toma. Es semejante al producido por fenitoína, fenobarbital, sulfonas, allopurinol y sales de oro. Se caracteriza por un cuadro sistémico con eosinofilia asociado a un rash cutáneo con fiebre, hepatitis, artralgias, adenopatías y glomerulonefritis intersticial. A nivel hematológico, además de la eosinofilia característica, presenta linfocitosis atípica tipo mononucleosis. Ex-

cepcionalmente pueden aparecer compromiso cardíaco, pulmonar, cerebral o tiroideo.

Dentro de los diagnósticos diferenciales de NET se mencionan:

1- **Síndrome de Stevens Johnson**: es una forma mayor de eritema polimorfo generalmente vinculado al virus del herpes simple o a mycoplasma. Presenta lesiones en diana o target típicas que comprometen menos del 20% del área corporal total en las primeras 48 hs, con afectación de al menos dos mucosas, con fiebre y una histopatología característica de eritema polimorfo.

2- **Síndrome estafilocócico de la piel escaldada**: afecta preferencialmente a niños menores de 5 años, siendo rara en adultos. Presenta signo de Nikolsky positivo, sin compromiso mucoso ni dolor cutáneo. La curación de las lesiones de piel, semejantes al NET, ocurre en pocos días.

Es producida por epidermolisinas del estafilococo aureus, grupo II, fagotipo 71.

3- **Enfermedad de Kawasaki**: también ocurre en niños menores de 5 años. Inicia con rash morbiliforme, escarlatiniforme o tipo eritema polimorfo, sin ampollas, con descamación laminar tardía (1-2 semanas), fiebre prolongada, compromiso mucoso y lengua en frambuesa, pudiendo complicar con aneurismas coronarios.

4- **Síndrome de shock tóxico**: generalmente afecta a mujeres que menstruan. Se caracteriza por eritema difuso y descamación de manos y pies. Los casos excepcionales con ampollas pueden confundir con NET, pero la biopsia es distintiva ya que presenta una dermatitis perivascular superficial.

5- **Psoriasis pustular aguda (tipo von Zumbusch)**: forma de psoriasis rara, con eritrodermia y pústulas confluentes, cuya biopsia es distintiva de NET al presentar pústulas espongióticas subcórneas y vasculitis leve.

6- **Quemadura de segundo grado**: especialmente las químicas por parafinas o kerosén. No toma mucosas y es en el área expuesta a la sustancia.

#### LECTURAS RECOMENDADAS

1. Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs (review). *NEJM* 1994;331:1272-85.
2. Cutaneous drug reactions. *Curr Probl Dermatol* 1994; VI:8.1-124
3. Bastuji-Garin J, Rzany B, Stern RS. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol* 1993;129:92-6.
4. Avakian R, Flowers FP, Araujo OE. Toxic epidermal necrolysis: a review. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25:69-79.
5. Roujeau JC, Chosidow O, Saiag P. Toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome). *J Am Acad Dermatol* 1990;23:1039-58.
6. Viard I, Wehrli P, Bullani R. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD<sub>95</sub> with human intravenous immunoglobulin. *Science* 1998; 282:490-5.