

Necrolisis epidérmica tóxica inducida por lamotrigina

Epidermal toxic necrolysis induced by lamotrigina

Vanessa E. Mendez-Mathey^{1,a}

RESUMEN

La necrolisis epidérmica tóxica es una enfermedad poco frecuente, sistémica y aguda, con una tasa de mortalidad del 40 al 70%, caracterizada por un eritema vesículo-buloso cuya inflamación aguda compromete la piel, mucosas y los epitelios respiratorio e intestinal. Las lesiones cutáneas se asemejan a una quemadura dérmica de segundo grado, en el que luego aparece el signo característico de la enfermedad: la necrosis y desprendimiento de la epidermis que produce ampollas flácidas y signo de Nikolski positivo. Su frecuencia se estima entre 0,4 a 1,2 casos por millón de habitantes. El uso de fármacos se ha visto implicado en la etiología en más del 80% de los casos. Se reporta caso de paciente masculino de 63 años de edad que presentó necrolisis epidérmica tóxica inducida por lamotrigina.

Palabras clave: Necrolisis epidérmica tóxica, síndrome de Lyell, signo de Nikolski, lamotrigina. (Fuente: DeCS-BIREME).

ABSTRACT

Toxic epidermal necrolysis is a rare, systemic, and acute disease, with a mortality rate of 40-70%, characterized by vesiculo-bulous erythema whose acute inflammation compromises the skin, mucous membranes and respiratory and intestinal epithelia. The cutaneous lesions are similar to a dermal burn of the second degree, which then appears the characteristic sign of the disease: necrosis and detachment of the epidermis that produces flaccid blisters and positive sign Nikolski. Its frequency is estimated between 0.4 to 1.2 cases per million inhabitants. Drug use has been implicated in etiology in more than 80% of cases. We report a case of a 63-year-old male patient with lamotrigine-induced epidermal necrolysis.

Keywords: Toxic epidermal necrolysis, Lyell's syndrome, Nikolsky's sign, lamotrigine (Source: DeCS-TBIREME).

INTRODUCCION

El síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y el síndrome de Lyell o Necrolisis epidérmica tóxica (NET) se definen como un espectro de la misma enfermedad, con diferente grado de epidermolisis; son patologías mucocutáneas poco frecuentes, siendo su patogénesis desconocida⁽¹⁾; pero se reconoce que intervienen

reacciones inmunológicas así como un mecanismo final de apoptosis de queratinocitos, que incluyen daño grave a la unión dermoepidérmica con o sin mucositis asociada, siendo su presentación aguda con evolución crítica, relacionándose a una tasa de mortalidad del 40 a 70%⁽²⁻³⁾.

Se define como un eritema multiforme vesículo-buloso cuya inflamación sistémica aguda compromete la piel, mucosas y los epitelios respiratorio e intestinal. Su frecuencia se estima entre 0,4 a 1,2 casos por millón de habitantes en el caso de la NET y 1.2 a 6.0 casos por millón de habitantes para el SSJ; afecta a ambos sexos siendo su distribución mundial⁽⁴⁾.

Se caracterizan por la presencia de maculas tipo lesiones en diana atípica planas, así como compromiso de mucosas (oral, conjuntival y anogenital). Las lesiones cutáneas se asemejan a una quemadura dérmica de segundo grado, luego aparece el signo característico de la enfermedad: la necrosis y desprendimiento de la epidermis que produce ampollas flácidas y signo de Nikolski positivo, la exfoliación cutánea se produce por despegamiento de la unión dermoepidérmica.

Bastuji-Garin et al., definieron los criterios para la clasificación de la NET y el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) puesto que, el porcentaje de superficie corporal afectado es de capital importancia para el pronóstico, se subdividió este espectro en tres grupos: se denomina SSJ cuando afecta menos del 10% de la

1. Facultad de Medicina Humana. Universidad Privada San Juan Bautista. (UPSJB) Lima-Perú.
a. Estudiante de Medicina.

superficie corporal y NET cuando afecta a más del 30%; los casos intermedios, con superficie erosionada entre el 10 y 30%, se clasifican como “superposición SSJ-NET”⁽⁵⁾. Asimismo, el “Score of Toxic Epidermal Necrosis” (SCORTEN), identifica siete factores de mal pronóstico de esta enfermedad: edad > de 40 años, neoplasia maligna, taquicardia > de 120 lpm., superficie cutánea afectada > a un 10%, insuficiencia renal o nitrógeno ureico > 14 mmol/ L, glucosa > 14 mmol/L. y acidosis metabólica⁽⁵⁾.

El uso de fármacos se ha visto implicado en la etiología en más del 80% de los casos reportados; están descritos en la mayoría antibióticos (Sulfamidas, Aminopenicilinas, Quinolonas y Cefalosporinas), antiinflamatorios no esteroideos en un 33%, Alopurinol⁽⁶⁻⁷⁾, anticonvulsivantes (Difenilhidantoína, Carbamazepina, Lamotrigina) en un 15%, antineoplásicos, antivirales, barbitúricos, diuréticos y drogas cardiovasculares⁽⁸⁾.

Se debe considerar también las enfermedades autoinmunes como el Lupus Eritematoso Sistémico, e infecciones como el virus de Epstein-Barr, el virus de la influenza, virus del Herpes simple, VIH, algunas especies de *Mycoplasma*, vacuna de parotiditis entre otros⁽⁹⁾.

El objetivo de la presente comunicación es destacar la importancia del reconocimiento precoz de las reacciones medicamentosas para el inicio del tratamiento oportuno.

REPORTE DE CASO

Masculino de 63 años de edad procedente de Lima, con antecedentes de epilepsia de 18 meses de evolución en tratamiento con ácido valproico y en el último mes se agrega lamotrigina; ingresa al servicio de emergencia

de un Hospital nivel II de la capital por presentar cuadro clínico de tres días que inicia con fiebre, odinofagia, inyección conjuntival con abundante secreción purulenta, agregado a esto aparición de lesiones eritematosas, versículoampollosas de tono purpúrico en dirección céfalo-caudal, con zonas de esfacelacion, no pruriginoso a nivel de cara, cuello, tórax anterior y posterior, abdomen y zonas acrales; (Figuras N°1: A, B y C) a nivel de mucosa oral, lengua con placas blanquecinas.

Examen clínico al ingreso: PA 120/80 mmHg., FC: 122x', FR: 28x', T°: 39,3°C, Sat O2: 92%, FIO2:21%; Aparato Cardiovascular: Ruidos cardiacos rítmicos, no soplos; Tórax y Pulmones: Movimiento vesicular presente en ambos campos pulmonares, no rales; Abdomen: blando/depresible, ruidos hidroaereos presentes, no doloroso a la palpación profunda, no masas ni visceromegalias. Traumatológico: trofismo conservado, no edemas; Neurológico: Escala Glasgow 15 pts.

Los exámenes de laboratorio mostraron: Hemoglobina 16,2 mg/dl., leucocitos 13 400, neutrofilos 76%, eosinofilos 1%, plaquetas 191 000 mm3, Abastionados 8%, Linfocitos 7%, Creatinina 1,15, albumina 3,3, TGO 43, TGP 18, BT 0.58, BD 0,26, Fosfatasa alcalina 50, GGTP 13, Prot. Totales 6,2 Urea 36, TTP 39,6, glucosa 110 mg/dl., Na: 147 mEq/l, K: 4,05mEq/l, Ca: 1,2 mEq/l, INR: 1,15. Radiografía de tórax fue normal, examen de orina no patológico; análisis gases arteriales: acidosis metabólica.

El tratamiento consistió en hidratación EV, corrección de acidosis metabólica, antibióticoterapia (Oxacilina, Clindamicina), Ciprofloxacino y Prednisolona en gotas oftálmicas, Ranitidina, Hidrocortisona, Clorfenamina. Se traslado al paciente a un ambiente de aislados; la evolución del mismo fue estacionaria las primeras 24



Figura N°1: Necrolisis epidérmica tóxica: A (torax anterior), B (cara y cuello) y C (torax posterior)

horas de estancia hospitalaria.

Al séptimo día de estancia hospitalaria presento mejoría clínica evidenciándose regeneración epidérmica de forma progresiva en casi toda la superficie corporal afectada siendo dado de alta a los 14 días de su ingreso.

DISCUSIÓN

La Necrolisis epidérmica toxica (NET) es una enfermedad poco frecuente, sistémica y aguda, con una tasa de mortalidad del 40 al 70%, caracterizada por fiebre y un cuadro similar a la gripe, estos síntomas habitualmente aparecen entre la primera y tercera semana de administrado el fármaco responsable. Posteriormente aparece un rash y luego lesiones maculobulosas purpúricas; estas lesiones cutáneas tenderán a coalescer dando lugar a la pérdida de la epidermis.

Los mecanismos de apoptosis de las células epidérmicas en áreas extensas son poco conocidos; en esta se encuentran macrófagos y linfocitos T, Cd8+. El linfocito CD8+ reconoce al antígeno unido al complejo mayor de histocompatibilidad de clase I, produciéndose una expansión clonal de los mismos; el daño mitocondrial estaría mediado por la granzima B, un componente del linfocito T. Asimismo, otro mecanismo de apoptosis sería la vía de los receptores de muerte celular como R-TNF (receptor del factor de necrosis tumoral) o (FAS); los queratinocitos normales expresan en su superficie el antígeno FAS (CD95) estos receptores de membrana unidos a sus respectivos ligandos (LFAS) activarían unas proteasas conocidas como caspasas, proteínas pertenecientes al grupo de las cisteína proteasa, mediadores que desencadenan la apoptosis⁽¹⁰⁾. La colonización bacteriana sumada a una respuesta inmunitaria disminuida aumentan el riesgo de sepsis y falla multiorgánica.

La lamotrigina es un compuesto feniltriácínico, cuyo uso está aprobado como tratamiento de la epilepsia en monoterapia y como terapia añadida en crisis generalizadas tónico-clónicas y crisis parciales de todo tipo, así como también en el trastorno bipolar. Actúa estabilizando las membranas neuronales por su acción inhibitoria sobre los canales de sodio voltaje-dependientes, reduciendo de esta manera la acción neuronal repetitiva sostenida al estabilizar la membrana celular, evitando la liberación pre sináptica de aminoácidos excitadores como el ácido glutámico y el aspartato⁽¹¹⁾.

Se metaboliza en un 95% hepático por acción de la enzima UDP-glucuronil transferasa, siendo su eliminación por vía renal (90%), en forma de metabolitos inactivos conjugados con el ácido glucurónico y el 10% excretados en forma inalterada; la

vida media de la Lamotrigina se ve afectada por la medicación coadyuvante cuando se combina con el ácido Valproico siendo esta de aproximadamente 40 horas⁽¹²⁾; de modo tal que, el uso de ácido Valproico concomitante con el uso de Lamotrigina puede aumentar el riesgo de presentar reacciones adversas cutáneas a medicamentos como el SSJ y NET⁽¹³⁾. El diagnóstico de estos pacientes debe ser rápido con el reconocimiento y retiro precoz del fármaco causal para disminuir de esta manera la morbimortalidad.

El diagnóstico diferencial se debe tener en cuenta la dermatosis linear por inmunoglobulina A (IgA), pénfigo paraneoplásico, pénfigo bulloso, dermatitis herpetiforme de Dühring, urticaria crónica, vasculitis necrosante, eritema tóxico infeccioso, meningococcemia, enfermedad del suero, infección estreptocócica, síndrome estafilocócico de piel escaldada producido por *Staphylococcus aureus*, elaboradoras de toxinas epidermolíticas y síndrome de Steven-Johnson entre otros.

El diagnóstico de la necrolisis epidérmica toxica es básicamente clínico, siendo importante conocer los antecedentes de exposición a fármacos⁽⁹⁾ en las últimas semanas; en nuestro caso se identificó a la lamotrigina como agente causal, la presencia de lesiones cutáneas versículo-ampollares que comprometían más del 10% de superficie corporal, signo de Nikolsky positivo y afectación de por lo menos dos mucosas (conjuntival y oral) son criterios suficientes para establecer el diagnóstico de NET. En los casos dudosos se realizara biopsia de piel afectada⁽¹⁴⁾, que en nuestro caso no se realizó.

Conflictos de interés: La autora niega conflictos de interés.

Aspectos Éticos y Legales: En cuanto a la confidencialidad y publicación de los datos, la autora del presente artículo, declara seguir los protocolos sobre la difusión de datos y reproducción de imágenes.

Financiamiento: Autofinanciado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Roujeau JC, Stern RS Severe adverse cutaneous reactions to drugs N Engl J Med 1994;331(19):1272-1285.
2. Schulz JT, Sheridan RL, Ryan CM, MacKool B, Tompkins RG. A 10 year experience with toxic epidermal necrolysis. J Burn Care Rehabil. 2000; 21 (3): 199-204.
3. Cros A. et al: "Síndrome de Stevens Johnson". Rev. Med. Uruguay 2004, 20 (3): 172.
4. Ghislain PD, Roujeau JC. Treatment of severe drug reactions: Stevens-Johnson Syndrome, Toxic Epidermal Necrolysis and Hypersensitivity

- syndrome. *Dermatology Online Journal*. 2002;8(1):5.
5. Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, Shear NH, Naldi L, Roujeau JC. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens Johnson Syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol*. 1993;129(1):92-6.
 6. Chave TA, Mortimer NJ, Sladden MJ, Hall AP, Hutchinson PE. Toxic epidermal necrolysis: current evidence, practical management and future directions. *Br J of Dermatol*. 2005;153:241-253.
 7. Schulz JT, Sheridan RL, Ryan CM, Mackool B, Tompkins RG. A 10-year experience with toxic epidermal necrolysis. *J Burn Care Rehabil*. 2000;21:199-204.
 8. Roujeau J-C, Kelly JP, Naldi L, y cols. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med* 1995;333:1600-7.
 9. Aviakian R., Flowers FP., Araujo OE., Ramos-Caro FA.: "Toxic epidermal necrolysis: a review" *J. Am. Acad. Dermatol*. 1991, 25: 69.
 10. Peñas PF, Ríos L, Buezo GF, García-Díez A. Apoptosis. Revisión de mecanismos moleculares e implicaciones en dermatología. *Actas Dermosifiliogr* 1998;89:3-13.
 11. Culy CR, Goa KL. Lamotrigine: a review of its use in children epilepsy. *Paediatr Drugs*. 2000;2(4):299-330.
 12. Valdivia A, Abadal J. Epilepsia de difícil control en pediatría: nuevas drogas antiépilépticas. *Rev Cubana Pediatr*. 2005;77(3):43-48.
 13. Fernández-Calvo C, Olascoaga J, Resano A, Urcola-Echeverría J, Turneu A, Zubizarreta J. Síndrome de Lyell asociado a lamotrigina. *Rev Neurol*. 2000;31:1162-64.
 14. Montesinos P, Catacora J, Garcia Z, et al. Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica: experiencia clínica en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, Lima - Perú. *Folia Dermatol*. 2006; 17(3): 119-125.

Correspondencia

Vanessa E. Mendez Mathey

Correo: vmmatthey@hotmail.com**Revisión de pares****Recibido:** 30/03/2017**Aceptado:** 20/04/2017