

Necrolisis epidérmica tóxica y lupus eritematoso sistémico

Toxic epidermal necrolysis and systemic lupus erythematosus

MSc. Dr. Amauri Lázaro Noda Albelo, MSc. Dra. Lisbet Sabido Toledo, MSc. Dra. Maylin Galindo Gutiérrez, MSc. Dr. Oscar Antonio Montell Hernández, MSc. Dr. Lázaro Arturo Vidal Tallet, Dra. Inocencia Piñeiro Andux, Dra. Caridad Sánchez Landa, Dr. Héctor Abreu Álvarez, Dr. Alejandro Noda Pulido

Hospital Pediátrico "Eliseo Noel Caamaño". Matanzas, Cuba.

RESUMEN

La necrolisis epidérmica tóxica es el resultado de una reacción mucocutánea aguda severa. La frecuencia con que ocurre esta enfermedad es superior en estados patológicos, cuando existe una respuesta inmune «aberrante», incluida enfermedad injerto contra huésped, cáncer, infección por VIH y enfermedades autoinmunes. Se describe un caso que cumple con los criterios diagnósticos de lupus eritematoso sistémico y necrolisis epidérmica tóxica.

Palabras clave: síndrome de Rowell, lupus eritematoso sistémico, necrolisis epidérmica toxica, pan-epidermólisis apoptotica.

ABSTRACT

Toxic epidermal necrolysis is the result of severe acute mucocutaneous reaction. The frequency of this disease is higher in the pathological states, when there is "aberrant" immune response including disease, graft against host, cancer, HIV infection and autoimmune diseases. A case that met the diagnostic systemic lupus erythematosus and toxic epidermal necrolysis criteria was described.

Keywords: Rowell's syndrome, systemic lupus erythematosus, toxic epidermal necrolysis, apoptotic pan-epidermolysis.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la necrolisis epidérmica tóxica (NET) son el resultado de una reacción mucocutánea aguda severa, caracterizada por fiebre y lesiones mucocutáneas, que conducen a necrosis y denudación de la epidermis. El SSJ y la NET se diferencian fundamentalmente por la severidad y el por ciento de superficie corporal afectada. El SSJ es una condición menos severa, en la cual el área de superficie corporal afectada no supera el 10 %. La NET, o síndrome de Lyell, de mayor severidad, afecta el 30 % o más de la superficie corporal. El síndrome solapado SSJ/NET agrupa pacientes con enfermedad de severidad intermedia, en quienes el área de superficie corporal afectada supera el 10 %, pero es menor al 30 %, que alcanzan los pacientes afectados por NET.¹

El periodo de estado de la enfermedad es precedido de 2 o 3 días con síntomas prodrómicos, malestar general y fiebre que puede superar los 39 °C, seguidos rápidamente de la aparición de máculas eritematosas o purpúricas y placas, y algunos casos comienzan con un eritema difuso. En los estadios iniciales el dolor en la piel puede ser desproporcionado con los hallazgos clínicos. Las membranas mucosas se afectan en la casi totalidad de los casos, y las lesiones de la piel evolucionan a la necrosis y denudación.² La apariencia de la piel es la de una lesión térmica extensa. La patogénesis de esta enfermedad no está bien esclarecida, pero existen elementos que justifican que la disregulación del sistema inmune en un contexto genético y ambiental de riesgo, y desempeña un importante papel en los mecanismos de daño tisular, fundamentalmente en la inducción de apoptosis en los keratinocitos.³

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad inflamatoria crónica, de causa desconocida, que puede afectar la piel, las articulaciones, los riñones, los pulmones, el sistema nervioso, las membranas serosas, y/u otros órganos. La disregulación inmunológica, especialmente la producción de anticuerpos antinucleares, es una de sus características prominentes, y, al parecer, desempeña un papel importante en su patogenia.^{4,5} Los pacientes aquejados por esta enfermedad están sujetos a una amplia variedad de síntomas que afectan virtualmente a cualquier órgano.⁶ El patrón más común es una combinación de síntomas cutáneos, musculoesqueléticos, hematológicos y serológicos; sin embargo, en algunos pacientes predominan los síntomas renales, hematológicos, o neurológicos. El patrón que predomina durante los primeros años de la enfermedad, tiende a prevalecer subsecuentemente. En la literatura existen reportes de asociación entre NET y LES. Se ha postulado la posibilidad de una entidad clínica conocida como LES asociado a NET.⁷⁻¹⁰ El diagnóstico es complejo, el paciente con LES tiene múltiples comorbilidades, y utiliza muchas drogas que pueden estar implicadas en la NET.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina, de raza blanca, con 14 años de edad. Con antecedentes de lesiones cutáneas en región malar que empeoran con la exposición a la luz solar y rigidez matinal de 3 meses de evolución, ingresa en el hospital de su área de salud por presentar fiebre de 15 días de evolución, y citoria con presencia de hematíes y leucocitos abundantes. Por todo lo anterior se diagnostica una infección del trato urinario y se le indica cefazolina. La fiebre se mantiene a pesar del tratamiento

(5 días de tratamiento con el mencionado antibiótico) y el urocultivo es negativo, por lo que es remitida al Hospital Pediátrico de Matanzas.

Es admitida en el hospital el día 25 de octubre de 2012. En el examen físico se aprecian lesiones ulceradas en la mucosa oral, queilitis, inyección conjuntival bilateral no purulenta, *rash* eritematoso difuso, abdomen doloroso a la palpación superficial y profunda en epigastrio, no visceromegalia, así como ligero edema en miembros inferiores. Se constatan cifras de tensión arterial elevadas.

Se realiza ultrasonido renal y abdominal que arroja ambos riñones grandes, con discreto aumento de la ecogenicidad del parénquima renal, y presencia de líquido en fondo de saco de Douglas con un volumen de 50 cc que dibuja el útero y asas delgadas. El ecocardiograma informa derrame pericárdico moderado. Los complementarios realizados informan: hemoglobina en 10,2 g/L, velocidad de sedimentación globular en 55 mm/h, leucograma en 4×10^9 , leucocitos con 56 % de segmentados, 4 % de eosinófilos, monocitos en 5 % y linfocitos 35 %. Las plaquetas en 220×10^9 , la creatinina en 169,9 mmol/L, el ácido úrico en 394 mg/L, la transaminasa glutámico pirúvica (TGP) arrojó 15,5 u/L, la transaminasa glutámico oxalacético (TGO) 40,1 u/L, la gammaglutamiltranspeptidasa (GGT) 54 u/L, la fosfatasa alcalina (FA) 169 u/L y las proteínas totales en 58 g/L; mientras los factores del complemento C3 y C4 resultaron encontrarse disminuidos en suero (0,08 y 0,03 respectivamente). Con estos datos se determina que existen elementos suficientes para sospechar un LES con afectación glomerular.

Se decide iniciar tratamiento con pulsos de metilprednisolona 30 mg/kg dosis (1 g diario, dosis máxima) más cefotaxima. El día 27 de octubre de 2012 las lesiones de piel empeoran, la palpación es dolorosa, existen lesiones eritematovioláceas que confluyen en placas que ocupan en su totalidad región de la cabeza (cuero cabelludo y cara), pabellón auricular, cuello, tronco hasta región del pubis y extremidad superior. Presenta lesiones en iris o dianas múltiples de alrededor de 0,5 cm de diámetro, redondeadas, de distribución localizadas en extremidades inferiores que toman palmas y planta, así como lesiones vesicoampollares y flictenulares en pabellón auricular, centro facial, tronco y extremidades superiores, esta descripción puede ser evidenciada en la figura 1 (A, B, C y D).



Fig. 1 A. Lesiones múltiples, eritematovioláceas, vesicoampollares, de contenido seroso, algunas conservan su individualidad y otras se agrupan en grandes placas diseminadas que abarcan en su totalidad el cuero cabelludo, cara y región superior del tronco.



Fig. 1 B. Lesiones eritematovesicoampollares y flictenulares, de contenido seroso, que confluyen en grandes placas con escasa piel sana entre ellas.



Fig. 1 C. Áreas denudadas por desprendimiento epidérmico en región posterior del tronco y región sacrococígea.



Fig. 1 D. Lesiones erosivas en paladar duro.

El cálculo del área de superficie corporal afectada supero el 30 %, y el signo de Nikolsky fue positivo. Con estos elementos se hace el diagnóstico de NET. Se suspende el tratamiento con cefotaxima (tercer día de tratamiento), y se mantiene la metilprednisolona a igual dosis. Se recibe resultado positivo para anticuerpo IgG anti-DNA de doble cadena, y para anti-SS-A/RO, anticuerpos antinucleares patrón

moteado, que confirman el diagnóstico de LES. Se mantiene tratamiento con pulsos de metilprednisolona (la paciente recibió 5 dosis diarias y 3 cada tercer día), con lo que hubo respuesta exitosa. Actualmente la paciente se encuentra estable, sin lesiones de actividad, solo con hiperpigmentación posinflamatoria como se ilustra en la figura 2.



Fig. 2. Máculas hipo e hiperpigmentadas de aspecto residual, múltiples, que se agrupan formando placas de tamaño variable, y algunas conservan su individualidad, de distribución diseminadas.

DISCUSIÓN

Es reconocido que la frecuencia con que ocurre la NET es superior en estados patológicos, cuando existe una respuesta inmune "aberrante", tales como, enfermedad injerto contra huésped, cáncer, infección por VIH, y enfermedades autoinmunes.¹¹ En la literatura médica existen múltiples reportes que asocian el LES y NET, y en algunos casos se ha interpretado el LES como un posible cofactor etiológico.¹² Es interesante señalar que, en ausencia de antecedentes de exposición a drogas, se han descrito reacciones cutáneomucosas tipo NET en pacientes afectados por LES. Los casos reportados con este tipo de reacción cutáneomucosa semejan la NET clásica, tanto clínica como histológicamente. La principal diferencia entre la forma clásica de NET y la reacción tipo NET en el curso del LES, es la presencia de marcadores serológicos positivos característicos del LES.¹³

La presentación de NET en pacientes con LES es un dilema diagnóstico debido a la heterogeneidad en la presentación de esta enfermedad, y a la complejidad de la respuesta inflamatoria característica del LES. En 1987 se reportó un caso de NET asociado a LES, y se postuló que esta podía ser una variante severa de lupus cutáneo (el paciente presentaba bajos niveles de complemento sérico y fue tratado exitosamente con esteroides).¹⁴

En el año 2003 *Mandelcorn* y *Shear* proponen que los pacientes afectados por LES y NET pudieran ser clasificados como portadores de una variante severa del síndrome de Rowell,¹⁰ una rara entidad descrita por *Rowell, Beck* y *Anderson* en 1963.¹⁵ Este síndrome es definido por criterios diagnósticos propuestos por *Zeitounien*.¹⁶ Los criterios mayores incluyen LES, lupus eritematoso discoide, o lupus eritematoso cutáneo subagudo; lesiones de tipo eritema polimorfo con o sin afectación de las mucosas; así como anticuerpos antinucleares positivo. Los criterios menores incluyen factor reumatoideo positivo, anticuerpos anti-Ro, o anti-La positivo, así como eritema pernicio. Los pacientes deben tener los 3 criterios mayores, y al menos uno menor, para ser diagnosticados con síndrome de Rowell. En el caso que se presenta, la paciente presenta 3 criterios mayores el LES, los anticuerpos antinucleares, la NET, y un criterio menor, los anticuerpos anti-Ro.

Es de señalar que en el contexto clínico/humoral de nuestro caso, es importante tener en consideración la heterogénea entidad clínica conocida como LES buloso (LESB), un raro desorden ampollar, que usualmente se presenta con un comienzo agudo, caracterizado por lesiones diseminadas vesiculobulosas, en el contexto de un LES.¹⁷ Habitualmente afecta pacientes en la segunda o cuarta década de la vida, las lesiones afectan preferencialmente áreas de piel expuestas al sol, y ocasionalmente es positivo el signo de Nikolsky. En esta entidad es común la afectación de superficies mucosas, y los pacientes pueden tener cualquiera de los elementos clínicos usuales asociados a LES, tales como, anemia hemolítica, nefritis, o serositis. La histopatología revela ampollas subepidérmicas con un infiltrado superficial de neutrófilos, lo que distingue LESB de NET.

La inducción de apoptosis en los queratinocitos es uno de los principales eventos fisiopatológicos en el que se sustentan las manifestaciones clínicas propias de la NET. La cascada de fenómenos moleculares que conducen a la apoptosis de los queratinocitos es activada en un contexto complejo, en el que está implicada disregulación de linfocitos T con actividad reguladora, interacción Fas y el ligando de Fas, liberación por linfocitos T citotóxicos y células asesinas naturales (*natural killer* [NK]) de perforinas, granzyme y granulysin, así como un entorno especial de presentación antigénica.¹⁸ Estos fenómenos descritos anteriormente no son privativos de respuesta de hipersensibilidad a drogas, por lo que la injuria tipo NET puede presentarse en escenarios diferentes a las farmacodermias. *Ting* y otros proponen un síndrome abarcador de todas las entidades clínicas caracterizadas por injuria apoptótica hiperaguda de los queratinocitos, que resulta en desprendimiento masivo agudo de la epidermis, y sugiere el nombre de síndrome agudo de pan-epidermolisis apoptótica.¹⁹

Aunque en la mayoría de los pacientes con manifestaciones clínicas de NET se demuestra la relación de causalidad con un fármaco, existen ocasiones en que la etiología no está muy bien precisada y pudieran implicarse estados mórbidos (lupus y enfermedad injerto contra huésped), en los que la respuesta inmune está fuera de control, y quizás otros factores adyuvantes fueran los verdaderos desencadenantes de la injuria tipo NET.

El caso que aquí se presenta cumple con criterios diagnósticos de LES y NET. El correcto diagnóstico temprano permitió la rápida instauración de una terapéutica enérgica con pulsos de metilprednisolona, que, a nuestro juicio, fue un factor clave en la evolución favorable de la paciente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Downey A, Jackson C, Harun N, Cooper A. Toxic epidermal necrolysis: review of pathogenesis and management. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66:995-1003.
2. Gerull R, Nelle M, Schaible T. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: a review. *Crit Care Med*. 2011;39(6):1521-32.
3. Morel E, Escamochero S, Caban R, Díaz R, Fiandor A, Ballón T. CD94/NKG2C is a killer effector molecule in patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125:703-10.
4. Gulati A, Bagga A. Management of lupus nephritis. *Indian Journal of Rheumatology*. 2012;7(1) (Suppl):69-79.
5. Sang A, Yin Y, Zheng Y-Y, Morel L. Animal Models of Molecular Pathology: Systemic Lupus Erythematosus. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. 2012;105:321-70.
6. Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2011;365:2110-21.
7. Lee HY, Tey HL, Pang SM, Thirumoorthy T. Systemic lupus erythematosus presenting as Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a report of three cases. *Lupus*. 2011;20(6):647-52
8. Ziemer M, Kardaun SH, Liss Y, Mockenhaupt MB. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in patients with lupus erythematosus: a descriptive study of 17 cases from a national registry and review of the literature. *J Dermatol*. 2012;166(3):575-600.
9. Konda S, Fernandez AP, Berman B, Elgart G, Milikowski C, Alonso-Llamazares J. Toxic epidermal necrolysis in the setting of systemic lupus erythematosus. *Int J Dermatol*. 2011;50(10):1270-5.
10. Mandelcorn R, Shear NH. Lupus-associated toxic epidermal necrolysis: a novel manifestation of lupus? *J Am Acad Dermatol*. 2003;48(4):525-9.
11. Konda S, Fernandez AP, Berman B, Elgart G, Milikowski C, Alonso-Llamazares J. Toxic epidermal necrolysis in the setting of systemic lupus erythematosus. *International Journal of Dermatology*. 2011;50:1270-5.
12. Chan HL. Observations on drug-induced toxic epidermal necrolysis in Singapore. *J Am Acad Dermatol*. 1984;10:973-8.
13. Horne NS, Narayan AR, Young RM, Frieri M. Toxic epidermal necrolysis in systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity Reviews*. 2006;5:160-4.
14. Bielsa I, Herrero C, Font J, Mascaro JM. Lupus erythematosus and toxic epidermal necrolysis [letter]. *J Am Acad Dermatol*. 1987;16(6):1265-7.
15. Rowell NR, Beck NJ, Anderson JR. Lupus erythematosus and erythema multiforme-like lesions. *Arch Dermatol*. 1963;88:176-80.

16. Zeitouni NC, Funaro D, Cloutier RA, Gagne E, Claveau J. Redefining Rowell's syndrome. *Br J Dermatol.* 2000;142:343-6.
17. Vassileva S. Bullous Systemic Lupus Erythematosus. *Clinics in Dermatology Y.* 2004;22:129-38.
18. Tohyama M, Hashimoto K. Immunological mechanisms of epidermal damage in toxic epidermal necrolysis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2012;12(4):376-82.
19. Ting W, Stone MS, Racila D, Scofield RH, Sontheimer RD. Toxic epidermal necrolysis-like acute cutaneous lupus erythematosus and the spectrum of the acute syndrome of apoptotic panepidermolysis (ASAP): a case report, concept review and proposal for new classification of lupus erythematosus vesiculobullous skin lesions. *Lupus.* 2004;13:941-50.

Recibido: 4 de abril de 2013.

Aprobado: 6 de mayo de 2013.

Amauri Lázaro Noda Albelo. Hospital Pediátrico "Eliseo Noel Caamaño". Santa Isabel y América. Matanzas, Cuba. Correo electrónico: amauryn.mtz@infomed.sld.cu