

Necrólisis epidérmica tóxica inducida por sulfametoxazol-trimetoprima asociado a la lesión cerebral

Toxic epidermal necrolysis induced sulfametoxazol-trimetoprima associated with brain injury

Juliana Mara Silva¹, Vanessa de Paula Tiago², Cristhiane Borges Juliano², Valéria Cardoso Alves Cunalí³, Renata Cristina Franzon Bonatti⁴

Palabras-clave:

agitación Psicomotora, ataxia, combinación y trimetoprim sulfametoxazol, membrana mucosa, tronco encefálico.

Keywords:

ataxia, brain Stem, mucous membrane, psychomotor agitation, trimethoprim, sulfamethoxazole drug combination.

Resumen

La necrólisis epidérmica tóxica (NET) o síndrome de Lyell se trata de una reacción adversa grave y rara que atinge predominantemente piel y mucosas. Caracterizada por muerte generalizada de los queratinocitos y destacamento de la epidermis en el nivel de la unión dermoepidérmica. Sus manifestaciones dermatológicas incluyen erupción maculopapular semejante a un exantema morbiliforme, que precede a la formación de ampollas de contenido serohemático, erosiones en mucosas, y posteriormente, el destacamento de la epidermis, alcanzando más del 30% de la superficie corporal total. Posee baja incidencia y alta mortalidad, configurando un cuadro extremadamente grave y que debe ser de pronto reconocido. El presente artículo relata el caso de paciente con cuadro clínico y anatomopatológico compatible con NET desencadenado por el uso de sulfametoxazol-trimetoprima, presentando además de acometimiento mucocutáneo característico, complicaciones neurológicas asociadas, como ataxia, desorientación, crisis convulsivas, afasia y distonía compatibles con lesión de tronco cerebral.

Abstract

Toxic epidermal necrolysis also known as Lyell syndrome, is a rare and severe adverse reaction predominantly affecting the skin and mucous membranes. It is characterized by the widespread death of keratinocytes of the epidermis and dermal-epidermal junction levels. The skin manifestations include maculopapular rash, similar to a morbilliform rash that precedes the formation of sero-hematic content blisters, mucosal erosions and subsequent detachment of the epidermis, reaching over 30% of the total body surface. It has a low incidence and high mortality, setting an extremely serious situation and therefore should be readily recognized. This article reports the case of a patient with clinical and pathology consistent with toxic epidermal necrolysis triggered by the use of antibiotic sulfamethoxazole- trimethoprim, with the addition of characteristic mucocutaneous involvement and associated neurological complications such as ataxia, disorientation, seizures, aphasia and dystonia.

¹ Residente en pediatría, Uberaba, MG, Brasil.

² Residente en unidad de terapia intensiva en pediatría, Uberaba, MG, Brasil.

³ Profesora Adjunta en Pediatría - Docente en Pediatría, Uberaba, MG, Brasil.

⁴ Profesora asociada en Neuropediatría - Docente en Neuropediatría, Uberaba, MG, Brasil.

Dirección:

Juliana Mara Silva.

Hospital de Clínicas de la Universidad Federal del Triângulo Mineiro. Rua Constituição, nº 1180, Apto 203, Barrio Abadia Uberaba - MG, Brasil. CEP: 30110-025. E-mail: jms_med@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

Las reacciones adversas a drogas son complicaciones relevantes de la terapéutica medicamentosa¹. NET es una enfermedad grave y rara, con incidencia estimada en 0,4-1,2 casos/millón de personas al año². Las mujeres son más afectadas (aproximadamente 3 mujeres para cada 2 hombres)³.

Se puede desencadenar por infecciones, sin embargo se cree que al menos el 80% de los casos sean inducidos por medicamentos^{2,4}. Entre los fármacos, se destacan: sulfonamidas, alopurinol, carbamazepina, fenitoína y fenobarbital^{2,3}.

Se trata de una patología con repercusión multisistémica y cuadro clínico fundamentado en alteraciones de piel y mucosas, que acomete más del 30% de la superficie corporal total^{5,6}.

No fueron encontrados relatos en la literatura relacionando directamente NET con signos y síntomas neurológicos como los presentados por la paciente.

RELATO DE CASO

Chica 8 años, con historial de infección de vías aéreas superiores en uso de sulfametoxazol-trimetoprima presentó exantema pruriginoso difuso, exudado mucopurulento en orofaringe y pilares amigdalinos. Evoluciona con empeora del exantema, deterioración neurológica con confusión mental, reducción en el nivel de consciencia, desorientación, marcha táxica, movimientos coreiformes en miembros superiores, leve edema en la cara y región cervical.

Presencia de placas exudativas en orofaringe y tonsilas. Desarrolló inestabilidad hemodinámica, crisis convulsivas tónico-clónicas generalizadas, estridor laríngeo, anasarca, siendo peor en la cara, tronco y miembros, empeora del nivel de consciencia (escala de coma de Glasgow 6), hipertensión a la derecha, postura distónica, pupilas midriáticas, asimétricas y poco reactivas, hiperreflexia global, signo de Babinski bilateral. Acentuación del exantema maculopapular con coloración violácea de la piel y lesiones ampollas con signo de Nikolski positivo (Figura 1).

Desde el punto de vista dermatológico, las lesiones exantemáticas maculopapulares evolucionaron en forma difusa progresando para confluentes con alteración de la coloración de violácea para purpúrica y ampollas flácidas asociadas a ulceraciones incluso en mucosa oral y vaginal (Figura 2).

Realizado biopsia incisional (cutánea), cuyo análisis histopatológico evidenció la presencia de flictenas subepidérmicas, queratinocitos necróticos en la epidermis, exocitosis de linfocitos e infiltrado mononuclear con hemorragia. Hallazgos compatibles con NET.

Síntomas neurológicos mejoraron surgiendo disturbio de comportamiento caracterizado por oscilaciones del humor (euforia/depresión).



Figura 1. Lesiones maculopapulares con coloración purpúricas.



Figura 2. Lesión en mucosa vaginal.

DISCUSIÓN

NET se caracteriza por extenso destacamento de la epidermis secundario a la necrosis. La patogénesis no es todavía muy comprendida, pero se basa en una reacción de hipersensibilidad tardía a fármacos en individuos con mayor predisposición genética⁵⁻⁷.

Después del contacto con el agente causal, se inician signos prodrómicos (fiebre, rinitis, tos, dolor torácico, mialgias, anorexia y astenia) que preceden al surgimiento de las lesiones mucocutáneas características de la fase aguda que duraron de 2 a 12 días^{1,3,4}. La afectación cutánea es marcada por prurito y erupción dolorosa alcanzando primeramente la cara y tronco superior, con progresión cráneo-caudal^{1,3}.

El eritema puede ser macular de contornos irregulares y centro más oscuro, asumiendo extensión máxima al fin de tres días^{1,3,7}. El ápice del proceso se constituye por la característica denudación de la epidermis necrótica, la cual se destaca en retazos¹. La epidermis presenta ampollas serosas, flácidas, confluentes que se rompen y despegan atribuyendo al paciente el aspecto de gran quemado^{1,7}.

El signo de Nikolsky es positivo y las lesiones en mucosas surgen antes de la necrosis epidérmica con erosión y descamación de las mucosas conjuntival, orofaríngea, nasal, esofágica, uretral, anal, vaginal y perineal¹.

Es una enfermedad autolimitada, sin embargo complicaciones son regla y potencialmente fatales siendo la infección secundaria la más grave, pues la sepsis es responsable de más del 50% de los casos de defunción^{4,5}. La pérdida de la barrera cutánea facilita la invasión microbiana de origen exógena o endógena³. Agitación psicomotora y confusión mental no son poco comunes, generalmente indicativas de complicaciones hemodinámicas y sepsis¹.

La afectación ocular puede estar presente en el 39% al 61% de los casos presentando complicaciones que incluyen úlcera de córnea, uveítis anterior, panoftalmítis⁵.

Las alteraciones a nivel respiratorio son comunes y el 10 al 20% de los pacientes pueden necesitar ventilación artificial³. No son raras las adherencias gastrointestinales, incontinencia urinaria, estenosis vaginal, necrosis tubular renal, insuficiencia renal, ulceraciones de piel con reinfección y cicatrices no estéticas⁵.

Las alteraciones hematológicas como anemia, leucopenia con linfopenia en el 90% de los casos son derivados de una depleción transitoria de los linfocitos T CD4+ y la neutropenia observada en el 30% de los casos generalmente se asocia al surgimiento de sepsis siendo signo de mal pronóstico. La trombocitopenia es más rara, desarrollándose en el 15% de los enfermos³.

Las alteraciones neurológicas encontradas en la fase aguda de la enfermedad no son descriptas en la literatura. Clínicamente presentó signos de comprometimiento de la fosa posterior, tronco cerebral, ganglios de la base y córtex cerebral (crisis convulsivas) sugiriendo síndrome PRES (síndrome

de encefalopatía posterior reversible) como diagnóstico diferencial.

Caracterizada por cefalea, disturbios visuales, rebajamiento del nivel de consciencia y convulsiones y está asociada a edema probablemente vasogénico en la sustancia blanca encefálica, afectando predominantemente a los lóbulos occipitales y parietales⁸. Varios factores pueden desencadenar ese síndrome, siendo más común la elevación aguda de la presión arterial, la alteración de la función renal y la terapia inmunosupresora. Otras posibles etiologías son: eclampsia, lupus eritematoso sistémico, trasplantes, neoplasia y su tratamiento, infecciones sistémicas, enfermedad renal aguda o crónica⁹.

El diagnóstico de NET abarca cuadro clínico compatible y se fortalece por el historial reciente de administración de fármacos^{6,7}. La confirmación es hecha por análisis histopatológico que demostrará la existencia de vacuolización de la membrana basal, formación de flictenas subepidérmicas y necrosis de los queratinocitos de la epidermis^{4,7}. La identificación del fármaco causador y su retirada precoz es la más importante acción terapéutica y el retraso puede ser deletéreo al paciente⁵⁻⁷.

El tratamiento de soporte es similar al llevado a cabo en los enfermos sometidos a quemaduras extensas²⁻⁴. La antibioterapia se realiza sólo cuando hay sospecha de infección bacteriana⁶.

A pesar de estar en la literatura, casos tratados con éxito con corticoterapia oral, inmunosupresores, agentes anti-TNF, plasmaféresis e inmunoglobulinas IV, no hay todavía un tratamiento consensual para esta patología⁶.

CONCLUSIÓN

Presentamos caso de NET grave acompañada de lesión en tronco cerebral con buena evolución a pesar del potencial riesgo. Aunque no se asocie NET a la lesión de tronco cerebral en la literatura, no se debe olvidar esta afección y la misma se puede desencadenar por el proceso inflamatorio/infeccioso.

REFERENCIAS

1. Criado PR, Criado RFJ, Vasconcellos C, Ramos RO, Gonçalves AC. Reações cutâneas graves adversas a drogas - aspectos relevantes ao diagnóstico e ao tratamento - Parte I - Anafilaxia e reações anafilactóides, eritrodermias e o espectro clínico da síndrome de Stevens-Johnson & necrólise epidérmica tóxica (Doença de Lyell). *An Bras Dermatol*. 2004;79(4):471-88. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0365-05962004000400009>
2. Oliveira FL, Silveira LK, Morais TS, Serra MCVF. Necrólise epidérmica tóxica e síndrome de Stevens Johnson: atualização. *Rev Bras Queimaduras*. 2012;11(1):26-30.
3. Cabral L, Diogo C, Riobom F, Teles L, Cruzeiro C. Necrólise epidérmica tóxica (Síndrome de Lyell): uma patologia para as Unidades de Queimados. *Acta Med Port*. 2004;17(2):129-40.
4. Meira Júnior JD, Souza JT, Toniollo CF, Stolf HO. Necrólise epidérmica tóxica/síndrome de Stevens-Johnson: emergência em dermatologia pediátrica. *Diagn Tratamento*. 2015;20(1):8-13.

5. Bulisani ACP, Sanches GDS, Guimarães HP, Lopes RD, Vendrame LS, Lopes AC. Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica em medicina intensiva. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2006;18(3):292-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-507X2006000300012>
6. Wong A, Malvesti AA, Hafner MFS. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review. *Rev. Assoc. Med. Bras*. 2016; 62 : 1e. <http://dx.doi.org/10.1590/1806-9282.63.02.148>.
7. Oliveira A, Sanches M, Selores M. O Espectro Clínico Síndrome de Stevens-Johnson e Necrólise Epidérmica Tóxica. *Acta Med Port*. 2011;24(S4):995-1002.
8. Fernandes FJF, Machado Júnior MAC, Pedreira AV, Silva CIS, Tavares HC, Barbosa VA. Síndrome de Encefalopatia Posterior Reversível. *Arq Neuropsiquiatr*. 2002;60(3-A):651-5.
9. Marrone LCP. Síndrome da encefalopatia reversível posterior: aspectos clínicos, imunológicos e experimentais [Dissertação de mestrado]. Porto Alegre: Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina; 2012.