

## *Eritema Exudativo Multiforme Atípico o Síndrome de Stevens Johnson Incompleto en Adolescente Femenina*

Dres. Nelly del Carmen Petit-Molero<sup>1</sup>, Yunieta Andreina Virla Molero<sup>2</sup>,  
Yoselin del Rosario Cuart Borjas<sup>3</sup>, Pamela Lucía Ramos Rosales<sup>4</sup>

### RESUMEN

**Introducción:** La necrólisis epidérmica tóxica (NET) comparte aspectos causales, patogenéticos, histológicos y terapéuticos con el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y considerada una enfermedad distinta del eritema multiforme. **Caso clínico:** Adolescente femenina de 12 años de edad quien inicia con aumento de la temperatura (39-40 °C) 5 días antes del ingreso, lesiones en número de 3 tipo maculas en piel de tórax anterior, extendiéndose centripetamente desde el tórax a cuello, mucosa oral y cara y tornándose vesiculosas. Recibe acetaminofén 500mgs cada 8 horas sin mejoría, dos días después, las lesiones de piel presentan desprendimientos de las vesículas al contacto, exponiendo la piel en tórax posterior izquierdo y en cuello con dolor y edema. Posteriormente presenta lipotimia, pérdida del tono postural por 35 segundos sin pérdida de consciencia, ni movimientos tónicos clónicos, es vista nuevamente donde indican Aciclovir, cetirizina y prednisona. Ese mismo día aparecen maculas negras y Petequias generalizadas con signos de flogosis y limitación funcional en mano izquierda. Se asocia al cuadro clínico edema palpebral y labios por lo que es referida a esta institución donde se ingresa. **Antecedentes:** ingestión de paracetamol, chikungunya, por lo que recibió combinaciones de medicamentos. Permanece hospitalizada durante 8 días, egresando por mejoría. **Discusión:** El Eritema Exudativo Multiforme (EEM), el Síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y la Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET)

- 
1. *Pediatra Puericultor. Hospital de Niños. Maracaibo. Edo Zulia. Venezuela.* Correo-e: [nelcapetit61@gmail.com](mailto:nelcapetit61@gmail.com). <https://orcid.org/0000-0003-2786-0329>
  2. *Inmunólogo Pediatra. Hospital de Niños. Maracaibo. Edo Zulia. Venezuela* <https://orcid.org/0000-0003-0655-5595>
  3. *Dermatólogo Pediatra. Hospital de Niños. Maracaibo. Edo Zulia. Venezuela.* <https://orcid.org/0009-0005-0356-958X>
  4. *Médico Internista. Hospital Central "Dr. Urquinaona" Maracaibo. Edo Zulia. Venezuela* <https://orcid.org/0009-0002-4028-379X>

representan un mismo espectro de graves reacciones mucocutáneas idiosincrásicas a fármacos e infecciones **Conclusión:** La prevención sigue siendo la medida más eficaz.

**Palabras clave:** Eritema Exudativo Multiforme. Síndrome Stevens Johnson. Adolescente.

## ABSTRACT

**Introduction:** Toxic epidermal necrolysis (TEN) shares causal, pathogenetic, histological and therapeutic aspects with Stevens-Johnson syndrome (SJS) and is considered a disease distinct from erythema multiforme. **Clinical case:** A 12-year-old female adolescent presented with an increase in temperature (39-40 °C) 5 days before admission, with lesions of 3 macule-like types on the skin of the anterior thorax, extending centripetally from the thorax to the neck, oral mucosa and face and becoming vesicular. He received acetaminophen 500mgs every 8 hours without improvement, two days later, the skin lesions presented detachments of the vesicles on contact, exposing the skin in the left posterior thorax and neck with pain and edema. Subsequently presented lipothymia, loss of postural tone for 35 seconds without loss of consciousness, or clonic tonic movements, she was seen again where Acyclovir, cetirizine and prednisone were indicated. On the same day, black macules and generalized petechiae appeared with signs of phlogosis and functional limitation in the left hand. Eyelid and lip edema are associated with the clinical picture, so she was referred to this institution where she was admitted. **Background:** ingestion of paracetamol, chikungunya, for which he received combinations of medications. She remained hospitalized for 8 days, and was discharged due to improvement. **Discussion:** Erythema Exudative Multiforme (EMS), Stevens-Johnson Syndrome (SJS) and Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) represent the same spectrum of severe idiosyncratic mucocutaneous reactions to drugs and infections. **Conclusion:** Prevention remains the most effective measure **Keywords:** Exudative Erythema Multiforme. Stevens Johnson syndrome. Teenager.

## INTRODUCCIÓN

El “eritema exudativo multiforme atípico” se refiere a una reacción inflamatoria aguda de la piel y las mucosas, el eritema multiforme, que presenta lesiones cutáneas que se desvían de la presentación clásica o típica. Las lesiones atípicas pueden mostrar bordes mal definidos o menos zonas de variación de color, a pesar de la forma común de “lesión en diana”. Esta condición, a menudo desencadenada por infecciones o fármacos, generalmente se resuelve espontáneamente y su

tratamiento se enfoca en manejar los síntomas y, si es posible, identificar el agente desencadenante. Las lesiones atípicas pueden aparecer junto con las típicas o en lugar de ellas, lo que puede hacer el diagnóstico más difícil.

Las lesiones pueden aparecer en la piel (especialmente en manos, pies y extremidades) y también en las mucosas, como la oral. <sup>(1,2)</sup>

La necrólisis epidérmica tóxica (NET) es una enfermedad cutánea grave caracterizada por la aparición de ampollas y lesiones exfoliativas de la piel, por lo general provocado por la reacción a un medicamento, frecuentemente antibióticos o anticonvulsivantes. <sup>(3,4)</sup>

La necrólisis epidérmica tóxica comparte aspectos causales, patogenéticos, histológicos y terapéuticos con el síndrome de Stevens-Johnson(SSJ) y considerada una enfermedad distinta del eritema multiforme. <sup>(2)</sup>

Tiene una mortalidad de aproximadamente el 30%. <sup>(4-6)</sup>

La descripción original del SSJ data de 1922, cuando Stevens y Johnson describieron los casos de dos niños con fiebre, estomatitis, conjuntivitis y una erupción cutánea diseminada compuesta por máculas parduzcas y purpúricas <sup>(7)</sup>.

Los autores creían describir una nueva enfermedad, distinta del eritema multiforme. Se observó que algunos de los casos diagnosticados como SSJ evolucionaban hacia NET, y que en algunos pacientes el mismo fármaco había producido SSJ y NET, con lo que se estableció un nexo entre ambos que continúa siendo aceptado. <sup>(7,8)</sup>

Sin embargo, posteriormente se denominó SSJ al eritema multiforme mayor, definido como aquel que afecta a la piel y dos o más mucosas, iniciando la confusión entre unos cuadros y otros. <sup>(6,9)</sup>

De esta forma todos estos cuadros acabaron agrupados dentro de un controvertido espectro de enfermedad proponiéndose la denominación de «síndrome mucocutáneo» que incluye enfermos con gravedad, clínica y etiología muy distintas. <sup>(6, 7,10,11)</sup>

En 1993, para la realización de un estudio de casos y controles se planteó la necesidad de definir inequívocamente estos cuadros. Se publicó una clasificación basada en el tipo de lesiones y el porcentaje de superficie corporal erosionada o erosionable (con signo de Nikolsky). <sup>(12)</sup>

La conclusión fundamental del trabajo era que, de forma reproducible, se pueden distinguir el eritema multiforme mayor y el SSJ. Esta propiedad de la clasificación supuso una importante novedad, facilitando la realización de estudios

clínicos sobre grupos homogéneos de pacientes. Así, los pacientes con eritema multiforme mayor presentan, además de las erosiones mucosas, placas en diana típicas (menores de 3 cm, con más de tres anillos concéntricos bien definidos, y alguno de las cuales es edematoso, pudiendo tener un centro ampoloso), con distribución predominantemente acra. No se encontraron casos con más del 10% de superficie corporal afectada.

La patogenia de esta enfermedad es desconocida, aunque en sentido general se plantea una reacción de hipersensibilidad relacionada con drogas, infecciones y exposición a sustancias tóxicas. Los agentes tóxicos que han sido concluyentemente demostrados han sido el virus del herpes simplex y el *mycoplasma pneumoniae*. No obstante, en el 20 % de los casos no se puede probar ninguna de sus causas. <sup>(13,14)</sup>

Otras causas que se relacionen con esta enfermedad son:

Infecciones: virus del herpes simplex, *mycoplasma pneumoniae*, *mycobacterium tuberculosis*, streptococos del grupo A, virus de la hepatitis B, virus Epstein Barr, *francisella tularensis*, *yersinia*, *histoplasma*, enterovirus y VIH. <sup>(13,14)</sup>

Drogas: penicilinas, sulfamidas, tetraciclinas, isoniazida, fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, ácido acetil salicílico, captopril, fenilbutasona.

Neoplasias: leucemia y linfomas.

Otros: radioterapia, embarazo y luz solar.

La confusión nosológica existente es una de las mayores dificultades para valorar la literatura sobre este tema. Se ha difundido la idea de un espectro de enfermedad que incluye eritema multiforme, SSJ y NET, sin límites bien definidos entre ellos. <sup>(6,7)</sup>

Otras denominaciones como «síndrome mucocutáneo», «necrólisis epidérmica aguda diseminada, tipos 1, 2, y 3<sup>(15)</sup>» o «necrólisis exantemática», no han aclarado la clasificación. <sup>(9,16)</sup>

El cuadro típico de NET, descrito por Lyell, se caracteriza por la aparición brusca, tras un pródromo «catarral», de lesiones eritematosas, dolorosas, inicialmente distribuidas de forma simétrica en cara y tronco, aunque luego se puedan extender hacia las partes acras. <sup>(17)</sup>

Las lesiones comienzan siendo máculas eritematosas, pero pronto aparece el signo característico de la enfermedad: la necrosis y desprendimiento de la epidermis que produce ampollas flácidas y signo de Nikolsky con despegamiento de amplias zonas epidérmicas que dejan erosiones exudativas. La extensión de este despegamiento es uno de los factores pronósticos principales. Un pequeño porcentaje de enfermos presenta sólo eritema confluyente y zonas erosivas, pero el 90% tienen además lesiones aisladas, salpicadas en la proximidad de las erosiones.

Éstas son máculas de borde mal definido, con forma irregular, y pueden tener un centro más oscuro o ampolloso. <sup>(17)</sup>

Casi todos los pacientes presentan lesiones mucosas incluyendo erosiones dolorosas orales y faríngeas, lesiones oculares (que conllevan un riesgo elevado de secuelas) y genitales. El daño de otros epitelios, como el respiratorio o digestivo, y las complicaciones de la insuficiencia cutánea aguda agravan el cuadro produciendo la muerte en un 30% de los casos.

El estudio histopatológico es necesario para confirmar el diagnóstico y por motivos médico-legales. Las lesiones tienen una epidermis necrótica, despegada de la dermis que no muestra signos inflamatorios llamativos.

El principal diagnóstico diferencial del SSJ/NET, son las enfermedades ampollas autoinmunes como la dermatosis lineal por IgA y el Pénfigo paraneoplásico. Se debe diferenciar con otras enfermedades que producen descamación extensa, ampollas o pústulas confluentes, como el síndrome de la piel escaldada estafilocócica, la psoriasis pustulosa, la pustulosis aguda exantemática, la erupción fija medicamentosa generalizada, las toxicodermias maculopapulosas, las quemaduras de segundo grado y las lesiones ampollas del coma. <sup>(18)</sup>

El SSJ es una enfermedad inducida casi exclusivamente (si no exclusivamente) por fármacos, con una mayor morbilidad y mortalidad. Presenta un patrón histológico en el que predomina la necrosis epidérmica, con escasa inflamación.

En resumen, existen dos enfermedades distintas y reconocibles clínicamente: el eritema multiforme (mayor o menor) y el grupo del SSJ y NET. Se sigue aceptando que los pacientes con SSJ o NET constituyen un espectro de enfermedad, con lesiones similares, y distinguibles del eritema multiforme por su etiología, histología, pronóstico y tratamiento. Puesto que el porcentaje de superficie corporal afectada es de capital importancia pronóstica, se subdividió este espectro en tres grupos: se denomina SSJ cuando afecta a menos del 10% de la superficie corporal y NET cuando afecta a más del 30%. Los casos intermedios, con una superficie erosionada o erosionable entre el 10 y 30%, se clasifican como «superposición SSJ-NET». Al inicio del cuadro clínico, mientras el despegamiento cutáneo no se ha producido en su totalidad, las dos enfermedades son habitualmente indistinguibles (excepto los casos infrecuentes que sólo tienen despegamiento cutáneo, sin lesiones maculosas, que se clasifican como NET). Es destacable que esta clasificación reactualiza las descripciones originales del SSJ y eritema multiforme. <sup>(8,19)</sup>

El SSJ y la NET son reacciones adversas a fármacos (entendidos en el sentido laxo, pues se han descrito por aditivos alimentarios o productos químicos). Los agentes implicados más frecuentemente son: sulfamidas, anticonvulsivos, antiinflamatorios no esteroideos del grupo oxicam, alopurinol y clorizanona. <sup>(20)</sup>

Se acepta que la epidermis podría sufrir una reacción citotóxica en la que el fármaco que ocasiona la reacción o alguno de sus metabolitos se une a proteínas de la membrana de los queratinocitos, convirtiéndolos en blanco del ataque celular.

La apoptosis parece ser el mecanismo por el que las células citotóxicas inducen la muerte celular epidérmica en la NET.

La mortalidad de los pacientes con NET es mayor que la de pacientes con quemaduras de segundo grado de extensión similar. Esto se explica porque los pacientes con NET sufren, además de las consecuencias de la pérdida de funcionalidad cutánea extensa (insuficiencia cutánea aguda), lesiones viscerales específicas: fundamentalmente la afectación de otros epitelios; Sin embargo, la supervivencia a SSJ/NET ha aumentado en los últimos años en niños.

La regeneración de la epidermis se produce en 3 semanas, siendo las últimas en regenerar las áreas periorificiales y de presión. Entre las complicaciones tenemos: cicatrices dérmicas, pigmentación irregular, nevus eruptivo, fimosis, sinequias vaginales, anoniquia, alopecia, pérdida de pestañas, ausencia de mucina en lágrimas, metaplasia escamosa, cicatrices corneales, sinequias palpebrales, queratitis, fotofobia persistente, ardor ocular, simblefaron, opacidad de córnea y ceguera. <sup>(21)</sup>

Puede haber comprometimiento gastrointestinal, respiratorio, alteración de la función hepática y leucopenia significativa.

Para el diagnóstico es importante valorar, la observación de la piel y las mucosas afectadas, normalmente están afectadas más de dos mucosas, el nivel de dolor, la rapidez con que la piel se afecta, la cantidad de piel afectada y mediante la biopsia de pie. <sup>(21)</sup>

#### **Tratamiento:**

- Los tratamientos para el síndrome de Stevens-Johnson incluyen:
- Suspender la medicación que ha provocado el problema
- Reemplazo de electrolitos con líquidos intravenosos (IV)
- Utilizar apósitos no adhesivos sobre la piel afectada
- Utilizar alimentos ricos en calorías, si es posible por sonda, para promover la curación
- Usar antibióticos cuando sea necesario para prevenir infecciones
- Proporcionar medicamentos para aliviar el dolor
- Hospitalización, posiblemente incluso en una unidad de cuidados intensivos o de quemados.

Interconsultas con equipos de especialistas de dermatología y oftalmología, si hay afectación ocular.

En algunos casos, lo trataremos con inmunoglobulina intravenosa, ciclosporina, esteroides intravenosos o injertos de membrana amniótica (para los ojos). <sup>(21)</sup>

Los principios de la terapéutica son similares a los de los pacientes quemados. <sup>(20,22)</sup>

Se debe controlar los indicadores de la función respiratoria (frecuencia respiratoria, radiografía de tórax, gasometría), hemodinámica (frecuencia cardíaca, presión arterial, diuresis) y nivel de conciencia.

Reposición de líquidos: dos tercios o tres cuartos de lo que necesita un paciente quemado en la misma extensión. Una buena medida de una reposición adecuada es que la diuresis se mantenga entre 0,5 y 1 ml/kg/h.

Una vez que se indique la administración de antibióticoterapia empírica, previniendo la sobreinfección y sepsis, ésta debe cubrir los agentes etiológicos más frecuentes: *Staphylococcus aureus*, y gramnegativos de la flora digestiva, en particular *Pseudomonas aeruginosa*.

En pacientes con afecciones extensas, debe considerarse una UCI o Unidad de Quemados, para monitoreo de parámetros vitales.

Las medidas nutricionales con aumento de ingesta calórica, corrección de equilibrio hidroelectrolítico, evitar uso de material adhesivo y asegurar una buena analgesia.

Especial cuidado de ojos con colirios antisépticos- antibiótico y evitar las sinequias.

Inmunoglobulina humana a razón de 0.5 a 1 gr/kg/día E.V, con resultados excelente por sus efectos inmunomoduladores.

Los corticoides, en periodos cortos al inicio de la enfermedad, resultan también beneficiosos; sin embargo, hay casos con extensión de las lesiones sobre todo en NET. <sup>(22)</sup>

Los estudios de laboratorio que requieren un control diario son hemograma, electrolitos en suero y orina, urea y creatinina, glucemia, glucosuria y fosforemia.

Otro de los parámetros a controlar diariamente es la extensión de la superficie afectada, expresada como porcentaje de la superficie corporal total. Deben valorarse sólo las zonas en las que la piel se ha despegado o puede despegarse (con signo de Nikolsky), no incluyéndose las zonas eritematosas sin signo de Nikolsky. La superficie afectada es un índice importante para valorar la necesidad de fluidos, siendo con frecuencia sobrestimada. La «regla de los nueve» es el método empleado habitualmente para realizar la estimación. <sup>(23)</sup>

Otro método útil es considerar que la palma de la mano (palma y dedos) supone el 1% de la superficie corporal. Los pacientes con pequeñas lesiones dispersas suelen tener menos del 10% de la superficie corporal afectada (menos de 10 manos).

Una biopsia cutánea es fundamental en el diagnóstico de la necrólisis epidérmica tóxica (NET) para confirmar el cuadro de necrosis epidérmica completa y desprendimiento de la piel, que es el sello distintivo de esta reacción grave a medicamentos o infecciones. Aunque el diagnóstico clínico es el principal, la biopsia, analizada por un patólogo, permite diferenciar la NET de otras dermatosis exfoliativas y confirmar el diagnóstico.

La biopsia de piel es una herramienta diagnóstica esencial en la necrólisis epidérmica tóxica para identificar los cambios histológicos específicos de la enfermedad, confirmando el desprendimiento epidérmico y permitiendo una intervención terapéutica temprana y adecuada. <sup>(15,22)</sup>

Debido a la frecuente afectación combinada de la piel, los ojos y las membranas mucosas (oral, gastrointestinal, pulmonar, genital y urinaria), el seguimiento y el tratamiento de las secuelas deben ser interdisciplinarios. <sup>(18)</sup>

### **CASO CLINICO:**

Adolescente de 12 años de edad quien presenta aumento de la temperatura, lesiones en piel, lipotimia, aumento de volumen palpebral y en labios, iniciando enfermedad actual 5 días antes de su ingreso, caracterizado por aumento de la temperatura corporal en 39-40°C, axilar sin predominio de horario, lesiones en número de 3 tipo maculas en piel de tórax anterior, es vista por medico quien indica acetaminofén 500mgs cada 8 horas sin mejoría. Un día después las lesiones se extienden centrípetamente desde el tórax a cuello, mucosa oral y cara, aumentando en número y algunas tornándose vesiculosas, persistiendo la fiebre, por lo que acude nuevamente e indican Unasyn (no cumplido), dos días después las lesiones de piel presentan desprendimientos de las vesículas al contacto, exponiendo la piel en tórax posterior izquierdo y en cuello con dolor y edema. Posteriormente presenta lipotimia, perdida del tono postural por 35 segundos sin pérdida de consciencia, ni movimientos tónicos clónicos, es vista nuevamente donde indican Aciclovir 200 mgs OD, cetirizina 1 tableta vo OD y prednisona 50 mgs (no cumplida). Ese mismo día aparecen maculas negras y petequias generalizadas con signos de flogosis y limitación funcional en mano izquierda. Se asocia al cuadro clínico edema palpebral y labios por lo que es referida a esta institución donde se ingresa.

**Antecedentes:** Producto del primer embarazo, simple pre término de 37 semanas, controlado, lactancia materna por 4 meses luego complementaria y al año de la olla familiar. Inmunizaciones completas para la edad (no documentadas). Buen progreso de peso y talla. Presento según progenitora hacia 2 meses chikunguña recibiendo combinación de complejo B, ácido fólico y AINE por vía E.V en varias dosis. Niega otros antecedentes.

**Diagnóstico de Ingreso:** 1.- Infección de piel y tejido blandos: ¿Piel escaldada? 2.-Sepsis Bacteriana 3.- Síndrome de Steven Johnson?

**Diagnóstico de Egreso:** Necrolisis Epidérmica Toxica

Interconsultas solicitadas y cumplidas: Infectología, Inmunología, Dermatología, Oftalmología.

**Tratamiento recibido:** Solumedrol, Cethapil, Sulfato de zinc en crema + Mupirocina, Antibioticoterapia antiestafilococcica (Clindamicina + Amikacina), Gotas oftálmicas (Quinoftal) y Tobramicina (ungüento), Inmunoglobulina.

**Cuenta Blanca de Ingreso:** 2.900 segmentados: 49 linfocitos: 51% Plaquetas 126.000 mm/hg. TPp: 12" TPc 18" TPTp: 28" TPTc 29" VSG: 20 Glicemia: 104 Lactato: 378. TGP ligeramente elevada (42),

**Serología:** IGG para CMV: Negativa. IGM para CMV: **Positiva.**

IGG para EBV: Negativa. IGM para EBV: **Positiva**

Antígeno Superficie para Hepatitis B: Negativo

AC HEPATITIS B: **Positivo.** HEPATITIS C: Negativo HEPATITIS A: Negativo

BIOPSIA: DX MICROSCOPICO

A.- PIEL CON:

- 1.- Epidermis exhibiendo adelgazamiento epitelial y zonas de acantosis irregular con aumento de la pigmentación del estrato basal
- 2.- Sin evidencia de pérdida de la adhesión dermoepidérmica
- 3.-Dermis superficial subepitelial con discreto edema, inflamación perivascular (perivascularitis) crónica moderada y dilatación vascular 4.- Extravasación hemática

B.- No se reúnen criterios suficientes para determinar NET

C.- No se observa neoplasia de ninguna naturaleza en el material remitido.



**Fuente:** Petit N, Virla Y y col. Adolescente antes y después de ser tratada

## DISCUSIÓN

El Eritema Exudativo Multiforme (EEM), el Síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y la Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET) representan diferentes manifestaciones de un mismo espectro de graves reacciones mucocutáneas idiosincrásicas a fármacos (91% de los casos), y en menor medida, a agentes infecciosos (4,5% de los casos).<sup>(24,25)</sup>

Entre los primeros se encuentran los antiepilépticos, los antibióticos, los quimioterápicos, el alopurinol, las penicilinas y los antiinflamatorios no esteroideos, sin embargo, dadas las diferencias entre adultos y niños en los tipos de drogas administradas, algunos autores han confirmado la lista de drogas en pediatría.<sup>(26)</sup>

De acuerdo con Levi y colegas, el grupo de mayor riesgo incluye sulfonamidas, penicilinas, cefalosporinas, anticonvulsivantes particularmente ácidos valproico y AINES especialmente Paracetamol.<sup>(24, 27)</sup>

Este riesgo sustancial con Paracetamol también fue demostrado en un estudio español.<sup>(28)</sup>

Por otro lado, la Mononucleosis, la hepatitis A, el *Mycoplasma pneumoniae*, adenovirus e histoplasmosis son los agentes infecciosos relacionados con mayor frecuencia. <sup>(24,28)</sup>

En la población pediátrica en particular predominantemente se destacan entre los Virus: Epstein Barr, Citomegalovirus, Influenzae, parvovirus, coxsackie; *Mycoplasma pneumoniae*, Bacterias: Streptococo B-hemolitico, Micobacteria y *Rickettsia*, y aunque no se ha demostrado que estos agentes actúen directamente en SJS y NET o si son cofactores cuando se combinan con drogas, hemos encontramos en la literatura descripciones de una probable acción sinérgica entre medicamentos y las infecciones virales e incluso con la luz Ultravioleta para estas entidades. <sup>(25, 28)</sup>

Este tipo de situaciones sinérgicas entre medicamentos y virus también ha sido descrito en otras patologías como el Síndrome de Hipersensibilidad inducido por drogas (DIHS siglas en inglés), con medicamentos similares a los asociados a SJS y NET capaces de reactivar virus de la familia de Herpes humano, pero que suelen asociarse a Eosinofilia. <sup>(29)</sup>

En nuestra paciente la presencia de fiebre y malestar general “previo al cuadro” con la evidencia demostrada de infección por dos agentes virales como Epstein-Barr y Citomegalovirus con serología IgM positiva en ambos casos asociado al uso posterior de medicamentos como AINES tipo Paracetamol y antibióticos por varios días, le dan relevancia no solo a la influencia de los fármacos en el desarrollo de la enfermedad sino también a la participación de agentes infecciosos, particularmente cuando a estos últimos se les considera menos frecuentes.

Otras entidades que pueden asociarse a SJS y NET son las neoplasias, Inmunodeficiencias primarias, el lupus eritematoso sistémico, el síndrome de inmunodeficiencia adquirida, la terapia con corticosteroides en altas dosis, las inmunizaciones, la enfermedad del injerto contra el huésped, o puede ser idiopática. <sup>(24)</sup>

La incidencia del SJS es de 1.2 – 6 casos por millón de habitantes al año y NET 0.4 – 0.9 por millón de habitantes al año. La incidencia estimada de las tres formas del Síndrome de Lyell (SJS, Superposición SJS/NET, NET) es de 2 – 7 casos por millón de habitantes. Por lo anterior, resulta de gran importancia la publicación de los casos que se presenten en nuestra comunidad, lo que nos permitirá mejorar su reconocimiento y manejo. El SJS y la NET pueden afectar a todos los grupos etarios pediátricos, desde neonatos hasta adolescentes. La mortalidad está relacionada al desarrollo de complicaciones como Infecciones sistémicas y falla multiorganica. Las tasas de mortalidad han disminuido gracias a la identificación temprana y a la atención médica oportuna, estimándose una tasa de mortalidad para SJS de 1-5% y de 25- 30% para NET. <sup>(25,30)</sup>

Las tasas de mortalidad en la población pediátrica son sustancialmente menores, demostrado en diversos estudios. <sup>(24,25,28,31)</sup>

Esta paciente se encontraba en el rango de los adolescentes (12 años) y no registraba antecedentes patológicos de importancia, incluidas las alergias, su evolución fue satisfactoria coincidiendo con el mejor pronóstico en pediatría, pero además recibió un abordaje terapéutico temprano.

El SJS y NET son conocidos como síndrome de Lyell y están caracterizados por extensas zonas de desprendimiento de piel, erosión de membranas mucocutáneas y síntomas sistémicos severos como se observó en nuestra paciente. <sup>(25)</sup>

Son considerados clínicamente e inmunopatogenéticamente el mismo síndrome representando diferentes severidades dentro del espectro de la enfermedad. <sup>(30)</sup>

En la anatomía patológica se aprecia necrosis de queratinocitos (Necrosis epidérmica de queratinocitos) observada en NET en 62% de los casos, SJS en 50% y el 25% en EM. La unión dermo-epidérmica suele mostrar desde alteraciones vacuolares hasta ampollas subepidérmicas. El infiltrado es superficial, a mayor gravedad menor infiltración de la dermis, principalmente mononucleares, linfocitos T, y aunque en la muestra de biopsia de nuestro caso no se reportó necrosis de la epidermis, debe considerarse que la paciente presentaba clínica de superposición con rápida respuesta al tratamiento aplicado y que incluso se describe la observación de la necrosis de queratinocitos en el 62% de las NET, siendo probable que la muestra tomada no coincidiera con zonas de lesiones de mayor intensidad. <sup>(29)</sup>

La Inmunopatogenesis de estas entidades no ha sido del todo dilucidada y es sujeta a numerosos estudios. El desprendimiento de la epidermis es causado por la Necrosis de los queratinocitos debido a la apoptosis. Las células responsables de la apoptosis son los linfocitos T CD8+, la exposición a las drogas induce su maduración a Linfocitos T citotóxicos. Existen 2 teorías para explicar este mecanismo de activación, la primera teoría se basa en la interacción farmacológica de la droga y del sistema inmune. De acuerdo a esta teoría, la droga estimula al sistema inmune uniéndose de forma no covalente directamente al Complejo Mayor de Histocompatibilidad clase I (CMH-I) y al receptor de Células T; la segunda teoría se basa en la reacción hapteno/prohapteno, en el cual los metabolitos de la droga se unen covalentemente a proteínas celulares, las cuales conllevan a la formación de moléculas capaces de estimular al sistema inmunológico. <sup>(25)</sup>

Muchos factores son considerados responsables de la apoptosis de los queratinocitos y las granulocinas son consideradas principales, así mismo el Ligando Fas es otro factor involucrado en la apoptosis (CD95) por lo que el tratamiento con Gammaglobulina intravenosa es considerado muy beneficioso en

este proceso, siendo una proteína transmembrana de los linfocitos T citotóxicos, células NK y Queratinocitos y puede liberarse de la superficie de la membrana celular a su forma soluble. <sup>(29)</sup>

El rol del TNF, INF $\gamma$  y Oxido Nítrico están siendo investigados. <sup>(25)</sup>

Es interesante el hecho que en Mononucleosis existan informes sobre exantema o rash escarlatinico o hemorrágico cuya frecuencia aumenta un 75% al aplicarse Ampicilina y 50% si se administra penicilina procaínica, esto ha sido interpretado como una alteración de la respuesta inmunitaria, más no como alergia a la penicilina, aunque no ha podido confirmarse. <sup>(32)</sup>

El nivel de piel desprendida es usado para demarcar los 2 síndromes. El SJS está caracterizado por el desprendimiento del 1-10% de la piel, entre el 10 y 30% se considera superposición y cuando la NET está presente como el más severo de los casos, el desprendimiento de piel es mayor al 30% de la superficie corporal, por lo que al valorar la extensión de las zonas con desprendimiento de piel de la paciente se consideró del 22% lo cual está referido a los síndromes de superposición SJS/NET. <sup>(30)</sup>

Además de las perdidas extensas de la epidermis, este cuadro se caracteriza por afectación brusca con fiebre y en 1/3 de los casos faringitis, conjuntivitis y prurito durante 2-3 días (otros consideran hasta 10 días antes), sugiriendo un cuadro catarral como en nuestro caso, el cual se sigue de afectación de mucosas: oral (93%) coincidiendo con la mucosa afectada en el caso presentado, ocular (78%), genital (63%) o anal (menos frecuente) y lesiones cutáneas (40-90%) en cara y tronco, eritematosas parduscas, irregulares, ampollas o bulas, que luego se hacen flácidas y se empiezan a desprender de la piel con signo de Nikolsky positivo como en nuestra paciente, en ocasiones lesiones en diana similar al Eritema multiforme y solapamiento entre SJS y NET, las lesiones progresan y confluyen en 3-4 días con riesgo de infecciones y pérdida de líquidos, muchas veces asociada a afectación sistémica (renal, gastrointestinal, respiratoria, etc.); en nuestro caso la afectación sistémica se evidenció al presentar Leucopenia severa. <sup>(24)</sup>

En el curso del SJS-NET después de la afectación cutánea se entra en una fase de estabilidad que puede durar hasta 2 semanas. El eritema se aclara y disminuye el desprendimiento, aparecen escamas blanco-grisáceas parcheadas que inician la recuperación la cual puede llevar varias semanas, tal como sucedió en nuestro caso en la fase cicatrizar la cual fue muy evidente en los miembros inferiores. En cuanto al laboratorio la Leucocitosis aparece cuando existe infección secundaria y si existe Neutropenia es un signo de mal pronóstico. <sup>(29)</sup>

Al momento del ingreso la paciente presentaba Leucopenia severa, lo que demostraba Inmunodepresión y alto riesgo infeccioso bacteriano, además de la

presencia de Mononucleosis, constituyendo signos de mal pronóstico al inicio del cuadro, esto influyó en la toma de decisión temprana de tratamiento, no solo de antibioticoterapia contra *Stafilococo* frente a la piel expuesta como puerta de entrada, sino en el aporte de Gammaglobulina EV, por una parte para contribuir con el sistema de defensa en el aporte de anticuerpos y por otra parte, para contrarrestar los efectos de la muerte celular programada de la piel, para esto no existe un consenso estándar de tratamiento, particularmente en niños, lo que refleja el pequeño número de pacientes estudiados.

En general, el manejo consiste en la retirada de cualquier medicamento sospecho y la identificación de eventos infecciosos ha ser tratados, asepsia estricta, cuidados de piel, apósitos antibacterianos en la piel expuesta, reposición de líquidos y electrolitos, monitoreo de las funciones vitales, prevención de daños oculares, manejo del dolor, nutrición adecuada, temperatura óptima del ambiente ej. 30-32°C, etc. En el caso de los niños, según la revisión realizada, 2 terapias han sido aceptadas, aunque aún controversiales para SJS/NET, la administración de Gammaglobulina EV (IGIV) y los pulsos con corticoesteroides, ambos aplicados a nuestra paciente. En cuanto a las Gammaglobulinas al bloquear al receptor de Fas inhibe la apoptosis de los queratinocitos, las dosis sugeridas son variables de 2-4 gr/Kg o como se ha propuesto de 400 mg /Kg/día por 5 días, en los 10 primeros días de la enfermedad, o incluso solo durante 3 días se ha reportado que inhibe la progresión de las lesiones, acorta la progresión de la enfermedad y aumenta la sobrevivencia <sup>(24,33)</sup>.

Sin embargo, esto no se ha confirmado en algunos estudios; en nuestra paciente se decidió la colocación de Gammaglobulina EV a 0,5 gr/kg/día por 3 días con excelente resultado. El rol de los corticoides es también objeto de discusión, según algunos estudios los corticoesteroides son beneficiosos cuando se administran en altas dosis los primeros días de la enfermedad, pero su uso prolongado aumento el riesgo de complicaciones como la sepsis y la mortalidad; ante el cuadro presentado por nuestra paciente se decidió el uso de Corticoesteroides al inicio con altas dosis (Solumedrol 2mg/kg/día en bolo) con descenso gradual hasta omitir en 5 días, ante el alto riesgo infeccioso, siendo tolerado por la paciente con resultados satisfactorios. Una segunda línea de drogas y terapias incluyen Ciclosporina, Infliximab (con riesgo de toxicidad) y Plasmaferesis, las cuales no fueron utilizadas en nuestro caso. Algunas semanas después del tratamiento y posterior a la recuperación pueden ocurrir complicaciones en 29% de los casos como decoloración de la piel (42%), deformidades de uñas, úlceras crónicas en cavidad oral o genital, fotofobia, adhesiones conjuntivales y otros. <sup>(3)</sup>

Actualmente nuestra paciente cumple 4 meses desde el evento y solo presenta muy escasas zonas de decoloración de la piel con excelente recuperación,

persistiendo unas 3 cicatrices en área de cadera y miembros inferiores, sus ojos y boca sin secuelas.

Puede haber comprometimiento gastrointestinal, respiratorio, alteración de la función hepática y leucopenia significativa. En el presente caso se observó las dos últimas, las cuales hicieron suponer sepsis, tomando en cuenta además los hallazgos serológicos reportados para CMV – EBV.

En el presente caso no hubo alteración del nitrógeno urémico, ni afectación pulmonar.

## CONCLUSION

El diagnóstico y la hospitalización temprana, con el uso correcto de las medidas generales, prevención de las infecciones y buen cuidado de la piel y otros órganos afectados, son fundamentales para abordar el SSJ- NET. La prevención sigue siendo la medida más eficaz contra las reacciones cutáneas graves para disminuir la morbimortalidad asociada a esta entidad.

## REFERENCIAS

1. Mota Santana R, Díaz Aguado J. Eritema Exudativo Multiforme. En: 37º Congreso Nacional Semergen.2015. <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-familia-semergen-40-congresos-37-congreso-nacional-semergen-22-sesion-area-dermatologia-2073-comunicacion-eritema-exudativo-multiforme-22321>
2. Eritema multiforme. Acad Españ Dermat Vener. 2017. Disponible en: <https://aedv.fundacionpielsana.es/wikiderma/eritema-multiforme/>
3. Avakian R, Flowers FP, Araújo OE, Ramos-Caro FA. Toxic epidermal necrolysis: a review. J Am Acad Dermatol 1991; 25:69-79.
4. Lowell A, Goldsmith SI, Katz BA, et al. Tratado de Dermatología general, 8ª edición, 2014. Tomo I, parte 2, capítulo 1.
5. Roujeau JC, Chosidow O, Saiag P, Guillaume JC. Toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome). J Am Acad Dermatol 1990; 23:1039-58.
6. Champion RH. Disorders of blood vessels. En: Champion RH, Burton JL, Ebling FJG, eds. Textbook of dermatology, 5.a ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1992; 18: 34-18.3

7. Stevens AM, Johnson FC. A new eruptive fever associated with stomatitis and ophtalmia. Report of two cases in children. *Am J Dis Child* 1922; 24:526-533.
8. Gravante G, Delogu D, Marianetti M, Esposito G, Montone A. Toxic epidermal necrolysis and Steven Johnson syndrome: 11-years experience and outcome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2007; 11(2):119-27.
9. Huff JC, Weston WL, Tonnesen MG. Erythema multiforme: a critical review of characteristics, diagnosis, criteria, and causes. *J Am Acad Dermatol* 1983; 8:763-775.
10. Fritsch PO, Elias PM. Erythema multiforme and toxic epidermal necrolysis. En: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF, eds. *Dermatology in general medicine*, 4.a ed. Nueva York: McGraw-Hill; 1993: 585-600.
11. Böttiger LE, Strandberg I, Westernholm B. Drug induced febrile mucocutaneous syndrome. *Acta Med Scand* 1975; 198:226-233.
12. Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, Shear NH, Naldi L, Roujeau JC. A clinical clasification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome and erythema multiforme. *Arch Dermatol* 1993; 129:92-96.
13. Arroyo W, Luis E, Cheung C. Eritema multiforme secundario al uso de carbamazepina: Reporte de un caso. *Rev med Costa Rica Centroam*. 2009; 72(570):19-23.
14. Conforti R, Ferreira M, Abeldaño A. Síndrome de Stevens-Johnson: necrólisis epidérmica tóxica asociada a lamotrigina. *Dermatol Argent*. 2007; 13(3):190-4.
15. Ruiz-Maldonado R. Acute disseminated epidermal necrosis types 1, 2 and 3: study of sixty cases. *J Am Acad Dermatol* 1985; 13:229-233.
16. Lyell A. Requiem for toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol* 1990; 122:837-838.
17. Lyell A. Toxic epidermal necrolysis: an eruption resembling scalding of the skin. *Br J Dermatol* 1956; 68:355-361.
18. Harr T, French LE. Necrolysis Epidérmica Toxica y Síndrome de Stevens Johnson. *Rev Orphan Enf Raras*. 2010;5(39). Disponible en: <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/1750-1172-5-39>
19. Fernández Brizuela E, Morales Díaz F. Síndrome de Stevens-Johnson: presentación de un caso. *Revista Archivo Médico de Camagüey (AMC)*. 2011;15(3). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1025-02552011000300017](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552011000300017)

20. Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L, Rzany B, Stern RS, Anderson T, Auquier A, Bastuji-Garin S, Correia O, Locati F. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med* 1995; 333(24):1600-1607. (ISSN: 0028-4793).
21. Fundación del Síndrome de Stevens-Johnson. ¿Qué es el SSJ? Última revisión 18-12-2020. <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/17656-stevens-johnson-syndrome>
22. Ringheanu M, Laude TA. "Toxic epidermal necrolysis in children. An update". *Clin. pediatr.* 2000, 39(12):687-694. doi: 10.1177/000992280003901201. <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/17656-stevens-johnson-syndrome>
23. Ignacio A. Capdevila. Aspectos Prácticos de la Consulta Diaria (Quemados). 2014. <https://www.ucm.es/data/cont/docs/420-2014-03-20-12%20Aspectos%20practicos%20de%20la%20consulta%20diaria-quemados.pdf>
24. Calvano RA, Scacchi MF, Sojo MM, Díaz SM, Volonteri VI, Giachetti AC. Necrólisis epidérmica tóxica asociada a infección aguda por *Mycoplasma pneumoniae* Arch Argent Pediatr. 2013;111(1):24-27
25. Hinc-Kasprzyk J, Polak-Krzemińska A, Ozóg-Zabolska I. Toxic epidermal necrolysis. *Anesthesiology Intensive Ther.* 2015. 47(3):257–262. DOI: 10.5603/AIT.2015.0037.
26. Levi N, Bastuji-Garin S, Mockenhaupt M, Jean-Claude R, Flahault A, K, Martin E, Kaufman DW, Maison P. Medications as risk factors of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children: a pooled analysis. *Pediatrics* 2009; 123(2):297–304.
27. Forman R, Koren G, Shear NH: Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children: a review of 10 years' experience. *Drug Saf* 2002; 25: 965–972.
28. Ferrándiz-Pulido C, García-Fernández D, Domínguez-Sampedro P et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children: a review of the experience with paediatric patients in a University Hospital. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25: 1153–1159.
29. Peláez Hernández A, Dávila González IJ. Tratado de alergología, Tomo II, cap75: 510.
30. Castells M. Síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica (SSJ/NET) y el síndrome de hipersensibilidad a medicamentos (DRESS). *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014; 2(1): 21–33. Disponible en: [https://www.jaci-inpractice.org/article/S2213-2198\(13\)00458-3/fulltext](https://www.jaci-inpractice.org/article/S2213-2198(13)00458-3/fulltext)

31. Spies M, Sanford AP, Aili Low JF et al: Treatment of extensive toxic epidermal necrolysis in children. *Pediatrics* 2001; 108: 1162-1168.
32. González Saldaña N, Torales Torales N, Gómez Barreto D et al. *Infectología clínica Pediátrica*. Editorial Mc Graw Hill Inter. 7ma edición, Cap. 43, pág. 583. [https://biblioteca.usco.edu.co/cgi-bin/koha/opac-detail.pl?biblionumber=37591&shelfbrowse\\_itemnumber=55460](https://biblioteca.usco.edu.co/cgi-bin/koha/opac-detail.pl?biblionumber=37591&shelfbrowse_itemnumber=55460)
33. Pulido-Díaz N, Angulo-Álvarez D, López-Ibarra M. Gammaglobulina humana en necrólisis epidérmica tóxica. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2012; 50 (1): 59-6