

Necrólisis epidérmica tóxica secundaria al uso de Alopurinol

Toxic epidermal necrolysis secondary to Allopurinol usage

Olga Rodríguez Sánchez^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-5042-3851>

Teresita Pérez Alonso¹ <https://orcid.org/0000-0002-9932-6136>

Dayana Espinosa Roger¹ <https://orcid.org/0000-0002-9173-4194>

Andrés Ramón Gómez Delgado¹ <https://orcid.org/0000-0002-3266-6849>

Roger Peinado Medina¹ <https://orcid.org/0000-0002-8920-774X>

¹Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”. La Habana. Cuba.

*Autor para correspondencia: oplasticsurgeon@gmail.com

RESUMEN

Introducción: La necrólisis epidérmica tóxica es un proceso agudo poco frecuente con elevada morbimortalidad y está caracterizada por la necrosis y el desprendimiento de la epidermis en grandes áreas cutáneas. Su etiología está dada principalmente por una reacción inmunitaria anómala a diferentes fármacos contra los queratinocitos. Los hallazgos clínicos más importantes son lesiones maculo-papulares que evolucionan a vesículas afectando principalmente la mucosa oral, conjuntival y área genital, pero puede afectar todo el cuerpo incluso las palmas y plantas, comprometiendo más del 30 % de la superficie corporal.

Objetivo: Describir el comportamiento de la necrólisis epidérmica tóxica secundaria al uso de Alopurinol.

Presentación de caso: Se presentó un paciente masculino de 47 años con antecedentes de ser tratado con Alopurinol. Tras 4 días comenzó con edema palpebral, flictenas en la cara, lesiones maculo-eritematosas diseminadas en cuello, tórax y en región inguinoescrotal, así como lesiones eritemato-ulcerosas que alcanzaron un 37 % de superficie corporal total.

Conclusiones: El paciente desarrolló un síndrome de insuficiencia cutánea aguda no traumática debido a una necrólisis epidérmica tóxica asociada al uso de Alopurinol.

Respondió de forma satisfactoria a la terapéutica aplicada a pesar de las múltiples complicaciones sufridas durante su evolución.

Palabras clave: necrólisis epidérmica tóxica; toxicodermia; lesiones maculo-papulares.

ABSTRACT

Introduction: Toxic epidermal necrolysis is an acute, rare process with high morbidity and mortality, characterized by necrosis and detachment of the epidermis in large cutaneous areas. Its etiology is mainly due to an abnormal immune reaction to different drugs against keratinocytes. The most significant clinical findings are maculopapular lesions that evolve to vesicles, affecting mainly the oral and conjunctival mucosas, as well as the genital area, but can affect the whole body including palms and soles, involving more than 30% of the body surface.

Objective: To describe the behavior of toxic epidermal necrolysis secondary to allopurinol use.

Case presentation: A 47-year-old male patient with a history of being treated with Allopurinol was presented. After four days, he started with palpebral edema, phlyctenas on his face, macular erythematous lesions disseminated on his neck, thorax and the inguinoscrotal region, as well as erythematous-ulcerous lesions that reached 37 % of total body surface.

Conclusions: The patient developed a nontraumatic acute cutaneous failure syndrome due to toxic epidermal necrolysis associated with the allopurinol use. He responded satisfactorily to the applied therapy despite the multiple complications suffered during his evolution.

Keywords: toxic epidermal necrolysis; toxicodermis; maculopapular lesions.

Recibido: 14/06/2022

Aprobado: 26/07/2022

Introducción

Las reacciones cutáneas adversas por drogas son muy frecuentes. Afectan del 2 al 3 % de los pacientes hospitalizados y representan una causa muy frecuente de mortalidad.⁽¹⁾ La

necrólisis epidérmica tóxica (NET), también conocida como síndrome de Lyell es aguda y de baja incidencia (1 a 1.4 casos por millón de habitantes anualmente). Afecta más al sexo femenino con una proporción de 1:5 y probablemente sea la entidad dermatológica de mayor gravedad. Está mediada por células citotóxicas que provocan extensa necrosis y desprendimiento de la epidermis con una reacción inflamatoria severa de la piel, formación de placas eritematosas y ampollosas flácidas, las cuales se esparcen con la presión superficial (signo de Nikolsky positivo) y complicaciones mucocutáneas orales y oculares.^(2,3,4,5) A nivel sistémico sus principales manifestaciones se observan en el sistema gastrointestinal, respiratorio y renal con una mortalidad de alrededor de un 70 %. Generalmente aparece un periodo prodrómico de fiebre de 39-40 °C, astenia, odinofagia, cefalea, mialgias y artralgias.^(2,3) Se ha demostrado la coexistencia de alteraciones hereditarias en la respuesta inmune en esta entidad.⁽⁶⁾

Los medicamentos son el principal factor desencadenante y se desarrolla principalmente en las primeras 8 semanas de tratamiento. El periodo de exposición típico antes del inicio de la reacción es usualmente de 4 días a 4 semanas.⁽²⁾ Los agentes desencadenantes más frecuentes son la difenilhidantoína, Alopurinol, antibióticos (quinolonas, cefalosporinas, aminopenicilinas, cotrimoxazol, y otros) que se usan por cortos periodos de tiempo. También puede ser desencadenada por medicamentos de largos periodos de tiempo (lamotrigina, fenitoína, fenobarbital y carbamazepina).⁽⁷⁾ Ciertas enfermedades también pueden desencadenarla como es el caso del VIH con una incidencia de 1 de cada 1000.⁽¹⁾ Factores genéticos, la radioterapia concomitante y el cáncer son también otros factores que influyen en la aparición de la NET. Sin embargo, hay casos de esta enfermedad sin ninguna causa o factor detonante.^(6,8)

Debido a la similitud que presenta esta entidad con otras enfermedades dermatológicas, lo inusual de esta y con la finalidad de conocer la importancia del reconocimiento precoz, el tratamiento oportuno con suspensión del agente desencadenante, así como el manejo multidisciplinario, especialmente en una unidad de quemados, consideramos relevante describir el comportamiento de la necrólisis epidérmica tóxica secundaria al uso de Alopurinol.⁽⁸⁾

Presentación del caso

Paciente masculino de 47 años con antecedentes hipertensión arterial esencial, trombosis venosa profunda, lupus eritematoso sistémico y reacción adversa al Alopurinol hace 2

años, caracterizada por lesiones cutáneo-mucosas leves. Al momento del ingreso refirió que hacía 3 semanas llevaba tratamiento con Alopurinol y Colchicina. Al 4to día del inicio del tratamiento comenzó a presentar pequeñas flictenas en región de la cara con contenido claro, no fétidas que luego se tornaron purulentas, acompañado de edema palpebral, eritema conjuntival y secreción mucopurulenta, ardor en región inguinal y a la micción. Inicialmente se trató como conjuntivitis bacteriana, indicando tratamiento con cefalexina y ciprofloxacina. Luego aparecieron úlceras en mucosa oral con secreción blanquecina, lengua agrietada, lesiones maculo-papulosas a nivel del cráneo, cuello, tórax anterior y posterior, fiebre, náuseas y vómitos. Acude a nuestro hospital y se decide su ingreso en el Servicio de Medicina Interna, interconsulta con Dermatología quien diagnostica eritema multiforme mayor (NED), con más de un 10% de superficie corporal total lesionada y signo de Nikolsky positivo. Se solicitó una valoración por servicio de quemados y es trasladado hacia este por presentar más de un 10 % de superficie corporal total y lesiones en zonas especiales con criterios de ingreso en dicha unidad.

En el examen físico presentó edema palpebral que impidió la apertura ocular, abundantes secreciones amarillentas y pérdida de la piel en ambos párpados. Presentó labios agrietados con abundante secreción amarillenta, espesa y presencia de costras en algunas áreas que dificultan la apertura. A nivel de carrillos, paladar, lengua y pared posterior faríngea presentó lesiones ulceradas y blanquecinas, algunas ampulosas. A nivel de la piel se observaron flictenas en región de la cara, región del tórax anterior y posterior, algunas de contenido claro y otros turbios, así como lesiones eritemato-ulcerosas con secreción amarillenta, purulenta, dolorosas a la manipulación en región inguinoescrotal llegando a un 16,7 % de SCT lesionada. Se planteó un síndrome dermatológico correspondiente a un eritema multiforme mayor (EMM), con una forma clínica clásica de NET. El porcentaje de lesiones cutáneas ascendió evolutivamente hasta el 37 % en solo 72 h (Fig 1 y 2).



Fig. 1A - Lesiones recientes en piel de la cara y mucosa conjuntival y oral, 24 h. **B.** Lesiones en piel de la cara y mucosa al 5to día de evolución.

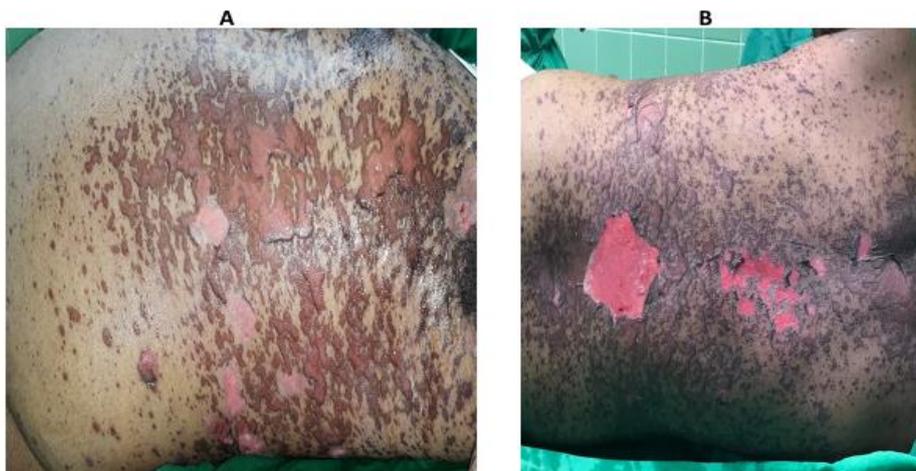


Fig. 2A - Lesiones ampollares en piel del tórax y abdomen 72 h. **B.** Lesiones en piel del tronco posterior a los 5 días.

Durante su estancia fue valorado por un grupo multidisciplinario (Dermatología, Angiología, Medicina Interna, Gastroenterología, Coloproctología, Oftalmología, Otorrino, Urología). Presentó múltiples complicaciones: blefaritis, conjuntivitis bacteriana, simblefaro, triquiasis, ectropión leve de párpado inferior derecho, infección del tracto urinario; anemia leve, leucopenia, trombocitopenia; trombosis venosa profunda en miembro inferior izquierdo, celulitis en miembro inferior derecho, colitis pseudomembranosa, fisura en la región anal, hipoalbuminemia, infecciones locales por *E. coli* en región inguinal y *Enterobacter cloacae* en piel, las cuales fueron tratadas de

forma exitosa. Los pilares fundamentales del tratamiento fueron el retiro inmediato del agente desencadenante de la NET (Alopurinol), resucitación con fluidos, apoyo nutricional, manejo del dolor, la temperatura y las infecciones, administración de altas dosis de esteroides, antihistamínicos, antimicrobianos y anticoagulantes. Las curas se realizaron bajo anestesia para favorecer la epitelización de las lesiones y fue egresado vivo. Al 5to mes de evolución se observaron máculas hiper e hipocrómicas en la piel como secuelas en el tronco anterior y posterior (Fig. 3).



Fig. 3A y B - Máculas hiper e hipocrómicas como secuelas de las lesiones de la NET al 5to mes de evolución.

Consideraciones éticas

Se cumplió con las indicaciones establecidas en la Declaración de Helsinki y las recomendaciones expuestas en “Guías internacionales para investigaciones biomédicas que incluyen sujetos humanos”. Se solicitó el consentimiento informado al paciente.

Discusión

El paciente con NET, debido a las lesiones difusas que causa sobre la epidermis, la formación de lesiones bullosas, las manifestaciones no cutáneas, la morbimortalidad y su evolución es tratada como gran quemado.^(2,8)

Las manifestaciones cutáneas y las no cutáneas identificadas mediante un examen físico meticuloso, los antecedentes personales y una anamnesis detallada (antecedentes de exposición a medicamentos), permitieron identificar al Alopurinol como el agente causal.

No obstante, existen otras enfermedades similares como son el síndrome de Steven Johnson (SJS), el Péufigo Paraneoplásico (PPN) y Penfigoide.^(1,8,9)

En un estudio realizado en Chile de 2001 a 2015 se revisaron 24 521 altas hospitalarias por Síndrome de Stevens-Johnson y NET. El SSJ provocó el 855 de los ingresos con una letalidad del 2 %. La NET provocó 128 ingresos con una letalidad del 16 %.⁽¹⁰⁾

Diversos tratamientos han sido propuestos hasta el momento y se ha demostrado que las mejores medidas están orientadas a retirar el fármaco causante y brindar medidas de soporte junto con un equipo multidisciplinario. El abordaje primario consiste en un tratamiento de soporte basado en la resucitación con fluidos para prevenir la hipoperfusión a órganos blancos y el shock. También es primordial el apoyo nutricional preferiblemente enteral, para minimizar las pérdidas proteicas y facilitar la curación; el manejo del dolor, la temperatura, así como las infecciones asociadas.⁽¹¹⁾

Un estudio observacional llevado a cabo en la India demostró que mantener una nutrición adecuada junto con un balance hidromineral adecuado y la prevención de las complicaciones constituyen el pilar del manejo en estos pacientes.⁽¹²⁾ Se emplearon corticosteroides a altas dosis, por el efecto beneficioso disminuyendo la progresión de esta. Se aplicaron emolientes durante la fase aguda para soportar la función de barrera, y fomentar la reepitelización. Las curaciones fueron realizadas con clorhexidina, agua estéril y agentes antimicrobianos tópicos.⁽¹²⁾

La ciclosporina es una opción terapéutica que se le atribuye un efecto beneficioso sobre la mortalidad en pacientes con NET durante la hospitalización en comparación con otros tratamientos (reducción del riesgo del 90 %), y también en comparación con la mortalidad predicha por SCORT EN (reducción de alrededor del 60 %).⁽¹³⁾ Otra opción terapéutica es la N-acetilcisteína dadas sus propiedades antioxidativas y su capacidad de inhibir al TNF- α y a la interleucina 1 β .⁽¹⁾

El SSJ y la NET son reacciones adversas cutáneas graves comúnmente causadas por la exposición a fármacos y pueden terminar con una morbilidad y mortalidad significativas. En un estudio con seis pacientes con una presentación clínica diferente, los medicamentos y la infección por *Mycoplasma pneumoniae* estuvieron implicados como desencadenantes. A todos los pacientes se les administró un tratamiento con inmunoglobulina intravenosa y se aplicó tratamiento intensivo para las lesiones de la piel y mucosas con resultados satisfactorios. La complicación a largo plazo más frecuente fue la afectación ocular.⁽¹⁴⁾

El abordaje debe ser multidisciplinario, y se sugiere la valoración temprana con otras especialidades para prevenir secuelas y el deterioro progresivo de la calidad de vida. Es importante el conocimiento de los antecedentes patológicos personales del paciente y una adecuada anamnesis que nos oriente al diagnóstico temprano y junto con esto realizar un análisis cauteloso respecto al riesgo-beneficio del uso de ciertos fármacos.

Conclusiones

El paciente desarrolló un síndrome de insuficiencia cutánea aguda no traumática debido a una NET asociada al uso de Alopurinol. El agente causal fue suspendido inmediatamente y durante su estadía presentó múltiples complicaciones. Fue atendido por un grupo multidisciplinario, tratado con altas dosis de esteroides con resultados satisfactorios y recuperación exitosa. El aporte principal radica en que se logró egresar vivo a un paciente con un alto riesgo de muerte debido a una reacción adversa.

Referencias bibliográficas

1. Mayorga JS, Jiménez AV, Sánchez AC. Síndrome de Stevens-Johnson y Necrólisis Epidérmica Tóxica, un reto diagnóstico y terapéutico. *Rev Med Sinergia*. 2020;5(1): 308.
2. Frey N, Jossi J, Bodmer M, Bircher A, Jick SS, Meier CR. The Epidemiology of Stevens Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in the UK. *J Invest Dermatol*. 2017;6;137(6):1240-7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2017.01.031>
3. Hasegawa A, Abe R. Recent advances in managing and understanding Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *F1000Res*. 2020;9:F1000. DOI: <https://doi.org/10.12688/f1000research.24748.1>
4. Arora R, Pande RK, Panwar S, Gupta V. Drug-related Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Review. *Indian J Crit Care Med*. 2021;25(5):575-9. DOI: <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10071-23826>
5. Ueta M. Pathogenesis of Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis with Severe Ocular Complications. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:651247. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.651247>

6. Hsieh MH, Watanabe T, Aihara M. Recent Dermatological Treatments for Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in Japan. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:636924. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.636924>
7. White KD, Abe R, Ardern-Jones M, Beachkofsky T, Bouchard C, Carleton B, *et al*. SJS/TEN: Building Multidisciplinary Networks to Drive Science and Translation. *J Allerg Clin Immun*. 2018 01;6(1):3869. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.11.023>
8. Patel TK, Patel PB, Thakkar S. Comparison of effectiveness of interventions in reducing mortality in patients of toxic epidermal necrolysis: A network meta-analysis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2021;87(5):628-44. DOI: https://doi.org/10.25259/IJDVL_605_19
9. Wang Y, Chen C, Tassaneeyakul W, Saito Y, Aihara M, Choon SE, *et al*. The Medication Risk of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in Asians: The Major Drug Causality and Comparison with the US FDA Label. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2018;105(1):112-20. DOI: <https://doi.org/10.1002/cpt.1071>
10. Arellano J, Álvarez D, Salinas MP, Molina I. Incidencia de síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica en Chile años 2001-2015 y su asociación con la latitud. *Rev Med Chil*. 2020;148(7):915-20. Spanish. DOI: <https://doi.org/10.4067/S0034-98872020000700915>
11. Stern RS, Divito SJ. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: Associations, Outcomes, and Pathobiology, Thirty Years of Progress but Still Much to Be Done. *J Invest Dermat*. 2017;137(5):1004-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2017.01.003>
12. Kuijper EC, French LE, Tensen CP, Vermeer MH, Bouwes Bavinck JN. Clinical and pathogenic aspects of the severe cutaneous adverse reaction epidermal necrolysis (EN). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(9):1957-71. DOI: <https://doi.org/10.1111/jdv.16339>
13. González-Herrada C, Rodríguez-Martín S, Cachafeiro L, Lerma V, González O, Lorente JA, *et al*. Cyclosporine Use in Epidermal Necrolysis Is Associated with an Important Mortality Reduction: Evidence from Three Different Approaches. *J Invest Dermat*. 2017;137(10):20922100. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2017.05.022>

14. Kara A, Devrim İ, Çağlar İ, Bayram N, Kundak S, Apa H. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a report of six cases. Turk J Pediatr. 2019;61(4):538-43. DOI: <https://doi.org/10.24953/turkjpel.2019.04.010>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.