

PROGRESIÓN A NECRÓLISIS EPIDÉRMICA TÓXICA POR USO DE LAMOTRIGINA. A PROPÓSITO DE UN CASO

PROGRESSION TO TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS BY USING LAMOTRIGINA. IN CONNECTION OF A CASE

M X ANDREOLI *, M TELLEZ **, A GUGLIELMONE ***,
C M VELÁZQUEZ *** y V N DILSIAN ***

SUMMARY The Stevens Johnson Syndrome, the Overlap Syndrome (SSJ / NET), and the Toxic Epidermal Necrolysis are clinical cutaneous mucocutaneous forms due to drugs administration and most frequently due caused by antiepileptic.

We communicate the case of a patient treated with lamotrigina for epilepsy, who presented an incipient case of Stevens Johnson Syndrome, worsened rapidly causing a Toxic Epidermal Necrolysis.

Nevertheless, the patient gained a satisfactory answer due to high doses of corticoids, which were given from the beginning as well as the measures and the support of the whole medical team of the hospital.

KEY WORDS: toxic epidermal necrolysis, lamotrigine, epilepsy.

Rev Argent Dermatol 2008; 89: 188-192.

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Stevens Johnson (SSJ), el Síndrome de Superposición (SSJ / NET) y la Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET) son un grupo de entidades, que se encuadran dentro de lo que muchos autores denominan NEDA (Necrosis Epidérmica Diseminada Aguda) ¹.

No es inusual observar formas de pasajes entre ellas evolucionando siempre hacia el extremo de mayor severidad (NET); muchas veces no existe una clara delimitación entre las etapas, ya que la evolución es muy rápida y las manifestaciones se superponen ^{1,2}.

* Médica Concurrente. Servicio de Dermatología. Hospital Militar Central.

** Jefa Servicio de Dermatología. Hospital Militar Central.

*** Médicos de Planta. Servicio de Dermatología. Hospital Militar Central.

Hospital Militar Central
"Cirujano Mayor Dr. Cosme Argerich".
Av. Luis María Campos 726, 4to. Piso, Edificio PACE
(1426) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.
e-mail: mxandreoli@yahoo.com.ar

La NET se presenta con despegamientos epidérmicos en grandes colgajos con amplias zonas de piel denudadas, pudiendo llegar a comprometer un gran porcentaje de superficie corporal (30-90 %), acompañado de compromiso mucoso oral, ocular y en algunas ocasiones anogenital ².

La mortalidad es alta, cercana al 30-40 %, por lo que estos pacientes requieren de cuidados especiales en unidades de terapia intensiva o unidades de quemados, preparados para tal fin constituyendo verdaderas emergencias dermatológicas.

Procedemos a describir el caso de una paciente joven, tratada con lamotrigina que requirió internación y cuidados especiales en (UTI) Unidad de Terapia Intensiva, por la rápida evolución del cuadro clínico a una NET.

CASO CLÍNICO

Se trata de una paciente de 20 años de edad, epiléptica, con historia de crisis de ausencias y síndrome convulsivo desde los 9 años; tratada habitualmente con ácido

valproico 1200 mg/día y clonazepam 10 mg/día, rotando por indicación de su neuróloga a lamotrigina, 18 días antes de la aparición del cuadro que motivó la consulta.

Antecedentes personales: enfermedad de Von Willebrand.

La paciente llega a la guardia con lesiones máculo-papulosas eritemato-purpúricas, simétricas, confluentes, extendidas en zona de cintura escapular hacia arriba (región preesternal, escapular, cuello y rostro); con escasas flictenas de contenido seroso muy friables de 72 hs. de evolución, con agravamiento en las últimas 24hs (área corporal total comprometida menor del 10 %).

Se decide su internación en Clínica Médica para evaluación y tratamiento.

Se realizó interconsulta con los servicios de Dermatología y Alergia. Como primera medida se sugiere la suspensión de la lamotrigina; se indica dexametasona 1 frasco ampolla de 2 ml (8 mg) Ev cada 12 hs y difenhidramina (Benadryl) 1 ampolla de 5ml. (50 mg) Ev cada 6 hs. Al examen físico se constató signo de Nikolsky positivo.

El laboratorio inicial reveló los siguientes datos positivos:

Hto: 36% (VN:38 a 45%), Hb: 11,90 g/dl (VN 12 a 15g/dl); Glucemia: 1,29g/dl (VN: 0,70 a 1,10g/dl), GOT: 46 UI/l (VN hasta 40 U/l); LDH: 548 UI/L (VN: 200 a 480 U/l); Albúmina sérica: 3g/dl (VN: 3,5 a 5g/dl); Globulina sérica: 2,4 g/dl (VN: 2,5 a 3,5 g/dl), proteínas totales: 5,4 g/dl (VN: 6,5 a 7,5 g/dl). Hierro sérico: 19 ug/dl (VN. 75 a 175 ug/dl); Transferrina sérica: 199 mg/dl (VN: 240 a 480mg/dl), Saturación de Transferrina: 8% (VN: 20 a 32%).

Gases en sangre, radiografía de tórax y ECG sin particularidades.

A las 48 hs. de internada la paciente desarrolla fiebre de 39° C, secreción purulenta ocular, edema bpalpebral, excoriaciones y costras purulentas en labio (Fig 1) y ulceraciones en paladar posterior que dificultan la alimentación. Se observa además extensión del compromiso cutáneo con afectación mayor al 30% de la superficie corporal, con ampollas flácidas que asientan sobre máculas eritomato-purpúricas que llegan a comprometer ambos miembros superiores (Figs 2 y 3).

Se decide su pase a UTI y se procede al aislamiento de la paciente quedando con pronóstico reservado.

Estudios realizados en UTI:

Hemocultivo, urocultivo ambos negativos; hisopado nasofaríngeo positivo para estafilococo coagulasa negativo.

El laboratorio revela además de la anemia, hipoalbumina, hipoproteinemia y enzimas hepáticas alteradas, leucocitosis de 15.000/mm² y ESD elevada (30 mm/h).

A los 9 días de internación en UTI, la paciente evoluciona con amplias áreas de piel desnuda con colgajos evidentes en tronco y grandes ampollas en miembros superiores (Figs 4 y 5) comprometiendo más del 50% del área corporal.

Presentaba costras serohemáticas en mucosa oral y perinasal, conjuntivitis purulenta y onicomadesis, sin compromiso de mucosa genital (las lesiones llegaban hasta la raíz de los miembros inferiores).

Las acciones terapéuticas se basaron en medidas de sostén, cuidados de piel, mucosa y medicación sistémica.

- PHP, nutrición enteral, mantenimiento del medio interno y corrección de la anemia.
- Protección gástrica: omeprazol; protección ocular: colirio de tobramicina y dexametasona cada 4 hs; limpieza, cuidado y protección de la piel: agua blanca de códex, vaselina y film cubritivo; lavado de la mucosa oral: solución de mylanta, benadryl y xilocaína cada 4 hs.
- Se instauró la administración de dexametasona frasco ampolla 2 ml (8 mg) EV cada 8hs, difenhidramina 50 mg. EV cada 6 hs y cefalotina 1g EV cada 6 hs.

La paciente pasa a Clínica Médica después de 15 días en UTI. Se reemplaza la dexametasona por meprednisona (Deltisona B) vía oral en dosis de 20 mg por día, para reducir paulatinamente hasta la dosis de 8 mg por día durante 7 días y finalmente a 4 mg diarios por 7 días más.

Se reinicia la alimentación por boca, según tolerancia.

A los 27 días de internación se le da el alta, continuando el control por consultorio de Dermatología. La paciente queda con lesiones hipopigmentadas residuales en tronco, sin secuelas ni compromiso mucoso.



Fig 1: costras serohemáticas en labios y ampollas en el rostro de contenido seroso.



Fig 2: ampollas sobre lesiones eritematosas en el brazo.



Fig 3: ampollas flácidas de distintos tamaños.



Fig 4: colgajos de despegamiento epidérmico con aspecto de "papel de cigarro".



Fig 5: NET: amplias zonas de piel desnudas en tórax y abdomen.

COMENTARIOS Y CONCLUSIONES

Si bien en teoría los prototipos clínicos que integra el espectro NEDA están definidos con claridad, en la práctica la diferenciación entre una y otra entidad es a menudo dificultosa, por la superposición de sus manifestaciones.

Estos trastornos están íntimamente relacionados entre sí, salvo por la gravedad del compromiso cutáneo que va en aumento, siendo potencialmente fatales.

La afectación de órganos internos es frecuente y pueden dejar secuelas secundarias a la cicatrización de la mucosa oral, conjuntival o anogenital (sinequias, bridas, fimosis, etc)

La causa de muerte más frecuente se debe a sepsis, continuando con embolia pulmonar, hemorragias digestivas y finalmente falla multiorgánica.

En el caso particular de la NET, los fármacos representan sin dudas el factor causal más importante (80-95%) siendo los grupos de drogas más vinculadas: las sulfonamidas, las anticonvulsivantes y los antiinflamatorios no esteroideos^{2,3,4,5,8}.

La lamotrigina es un nuevo anticonvulsivante aromático, que actúa bloqueando los canales de sodio voltaje dependiente y produce la inhibición de la liberación del

CUADRO I	
CRITERIOS CLÍNICOS	
1)	— Edad mayor a 40 años
2)	— Malignidad asociada
3)	— Taquicardia > a 120 por minuto
4)	— Desprendimiento epidérmico mayor al 10 %
5)	— Uremia > 28 mg/dl
6)	— Glucemia > 252 mg/dl
7)	— Bicarbonato < 20 mEq/l

CUADRO II	
SCORE	PROBABILIDAD DE MUERTE
0 - 1	3 %
2	12 %
3	35 %
4	50 %
5 - 7	90 %

glutamato, un neurotransmisor excitatorio, con lo que se estabilizarían las membranas neuronales. Se utiliza para el tratamiento de convulsiones tónico - clónicas primarias, secundarias y convulsiones parciales simples, complejas y crisis de ausencias refractarias al tratamiento convencional. Su vida media es de 25 a 30 hs y se metaboliza en hígado, excretándose principalmente por orina como N-Glucurónico^{5,6,7,12}.

Otros casos de NET no bien documentados se han relacionado con infecciones por adenovirus, hepatitis A, mononucleosis infecciosa, coxsackie virus B6 y virus de la varicela-zoster^{2,8}.

El uso de corticoides para el tratamiento de la NET es controversial; se prefiere indicarlo precozmente cuando el paciente presenta lesiones tipo SSJ o SSJ/ NET, antes de su evolución a la forma grave. Por el contrario, su efecto llegaría tarde cuando la cascada inflamatoria se disparó y se produjo la apoptosis masiva de los queratinocitos^{2,8,9}.

Nuestra paciente respondió de manera óptima a los corticoides sistémicos por su instauración temprana, por medio de las medidas de sostén y la depuración natural de la droga en cuestión del organismo.

En otras situaciones es necesario implementar tratamientos de rescate heroicos como la plasmaféresis, Ig EV, inmunosupresores (ciclosporina o ciclofosfamida), pentoxifilina, anti TNF como el infliximab (NC: Remicade) constituyendo un verdadero desafío terapéutico^{2,4,7,8,9}.

Existe una escala de valores o Scorten que se obtiene a partir de parámetros clínicos, específicos y nos permiten predecir el porcentaje de mortalidad esperable en un paciente con NET (Ver Cuadros I y II)^{8,10,11}.

En el caso de nuestra paciente se cumplieron sólo dos de los criterios (3 y 4). El Score correspondiente será entonces de 2 puntos, con una mortalidad esperable del 12 %.

El caso presentado resulta interesante dado lo infrecuente de su presentación (baja incidencia: 0,4 a 1,2 casos de NET por 1.000.000 de habitantes por año), la variabilidad clínica, la rápida progresión a la forma más grave dentro del espectro de NEDA, la buena respuesta a los corticoides, la restitución ad integrum sin complicaciones ni secuelas y por la escasez de casos reportados de NET por lamotrigina.

RESUMEN

El Síndrome de Stevens Johnson (SSJ), el Síndrome de Superposición (SSJ/ NET) y la Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET) son formas clínicas cutáneo-mucosas graves, desencadenadas por fármacos y muy frecuentemente por anticonvulsivantes.

Comunicamos el caso de una paciente medicada por su epilepsia, quién presentó un cuadro incipiente de SSJ empeorando rápidamente hasta derivar en la NET.

A pesar de la gravedad, la paciente respondió satisfactoriamente a altas dosis de

corticoides sistémicos desde el comienzo y por las medidas de soporte del equipo médico multidisciplinario del hospital.

PALABRAS CLAVE

Necrólisis epidérmica tóxica, lamotrigina, epilepsia.

REFERENCIAS

- 1) Bastuji-Garín S, Rzany B, Stern RS y col. Clinical Classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson Syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol* 1993; 129: 92-96.
- 2) Marini MA y Marini MG. Actualización del Eritema Multiforme. Buenos Aires. Argentina 2007; 19-42.
- 3) Roujean J y col. Medication use and the risk of Stevens-Johnson Syndrome on Toxic Epidermal Necrolysis. *N Engl J Med* 1995; 333: 1600.
- 4) Neil H, Shear-Knowles S, Sullivan JR y Shapiro L. Reacciones cutáneas y fármacos en: Fitzpatrick TB, Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith y Katz. *Dermatología en Medicina General*. Editorial Panamericana. Buenos Aires. Argentina. 2005; 138: 1499-1500.
- 5) Aldama AB, Gorostiaga G. y Rivelli V. Reacciones cutáneas por anticonvulsivantes. Espectro clínico de 39 casos. *Act Therap Dermatol* 2005; 28: 164.
- 6) Richens A. Safety of lamotrigine. *Epilepsy* 1994; 35: 537-540.
- 7) Confortii R, Ferreira M, Abeldaño A, La Forgia M, Pellerano G y Kien C. SSJ/NET a lamotrigina. Presentación de un caso. *Rev Dermatol Argent.* 2007; 13 (3): 190 - 193.
- 8) Fritsch PO y Ruiz Maldonado R. Eritema Multiforme, Síndrome de Stevens - Johnson y Necrólisis Epidérmica Tóxica. En Fitzpatrick TB. *Dermatología en Medicina General*. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires. Argentina. 2005; 58 (1): 617- 632.
- 9) Sullivan J y Watson A. Lamotigine - Induced toxic epidermal necrolysis treated with intravenous cyclosporin: A discussion of pathogenesis and immunosuppressive management. *Australas J Dermatol* 1996; 37: 208-212.
- 10) Bastuji-Garín S, Fouchard N, Bertocchi M y col. Scorten. A severity of illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2000; 115: 149-153.
- 11) Guegan S, Bastuji-Garín S, Poszpczynska-Guigne y col. Performance of the scorten during the first five days of hospitalization to predict the prognosis of epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2006; 126: 272-276.
- 12) Monserrat Molgo M, Cristian VK y Marianne KR. Reacciones cutáneas adversas a la lamotrigina: a propósito de tres casos. *Rev Chilena Dermatol* 2004; 20: 35-39.