

**Necrolisis epidermica toxica y steven johnson, un caso de reaccion medicamento-
sa al alopurinol**

Toxic Epidermal Necrolysis and Steven Johnson, a case of drug reaction to Allopurinol

Karla Zabala-Sevilla^{1,2a}, Victoria Ramírez-Ponce^{1,2a}, Jackeline Tercero-Vallecillo^{1,2a}**RESUMEN**

La Necrólisis Epidérmica Tóxica y el Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ/NET) son variantes clínicas de una misma enfermedad dermatológica con diferente severidad, compartiendo aspectos clínicos, etiológicos, histológicos y terapéuticos. Pueden presentarse a cualquier edad, con una incidencia de 0,4-2 casos por millón de personas por año; evidencia reciente muestra que la patogénesis SSJ/NET consiste en una entidad multifactorial, en adición a la predisposición genética. En la Necrolisis Epidérmica Toxica 80% de los casos se deben a reacción adversa medicamentosa, en cambio cuando es solo

síndrome de Steven Johnson es 50%. Presentamos un caso de reacción adversa medicamentosa al Alopurinol en un adolescente de 13 años de edad, de sexo masculino, que fue atendido en el "Hospital Materno Infantil", ciudad de Tegucigalpa Honduras, por presentar lesiones en la piel en forma de pápulas eritematosas, conjuntiva con abundante secreción purulenta, párpados con desprendimiento de piel, mucosa oral con múltiples lesiones.

Palabras Clave: Necrólisis Epidérmica Tóxica, Síndrome de Stevens Johnson, Alopurinol (Fuente: DeCS-BIREME)

ABSTRACT

The toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson Syndrome (SJS / TEN) clinics are variants of the same skin disease with varying severity, sharing histological therapeutic clinical, etiologic, and. They can occur at any age, with an incidence of 0.4-2 cases per million people per year; Recent evidence shows that the pathogenesis SJS / TEN is a multifactorial disease in addition to genetic predisposition. Toxic epidermal necrolysis in 80% of cases are due to adverse drug reaction,

however when is Steven Johnson syndrome alone is 50%. We report a case of adverse drug reaction to allopurinol It comes in a 13-year-old male, who was treated at the Hospital Materno Infantil, Tegucigalpa Honduras, to present skin lesions as erythematous papules , conjunctiva with abundant purulent, eyelids with skin peeling, oral mucosa with multiple injuries.

Key words: Toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, allopurinol (source: MeSH NLM)

1. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional Autónoma de Honduras. Tegucigalpa, Honduras
2. Asociación Científica de Estudiantes de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de Honduras (ASOCEM-UNAH). Tegucigalpa, Honduras

a. Estudiante de Medicina

Recibido: 22-11-2015 Aprobado: 24-01-2016

Citar como: Zabala-Sevilla K, Ramírez-Ponce V, Tercero-Vallecillo J. Necrolisis epidermica toxica y steven Johnson: un caso de reaccion medicamentosa al alopurinol. Rev Hisp Cienc Salud. 2016;2(1): 94-100

INTRODUCCIÓN

La piel es el blanco más frecuente de las reacciones adversas a los medicamentos. Los síndromes cutáneos graves que pueden ser inducidos por medicamentos incluyen el síndrome de Stevens Johnson (SSJ), y el síndrome de Lyell o necrólisis epidérmica tóxica (NET). (1,2)

La SSJ/NET, son variantes clínicas de una misma enfermedad dermatológica con diferente severidad, compartiendo aspectos clínicos, etiológicos, histológicos y terapéuticos. Pueden presentarse a cualquier edad, con una incidencia de 0,4-2 casos por millón de personas por año; evidencia reciente muestra que la patogénesis SSJ/NET consiste en una entidad multifactorial, en adición a la predisposición genética. Pese a su baja frecuencia, la importancia de estas reacciones se debe a que pueden causar serias secuelas o llevar incluso a la muerte. Su mortalidad estimada está entre 5% y 40% (1,2). La letalidad durante la fase aguda es elevada (10%), especialmente en pacientes con afectación pulmonar. (3)

En la NET, los medicamentos son el agente etiológico más frecuente. En 80% de los casos se observa una fuerte asociación con medicamentos específicos, mientras en el SSJ esta asociación se halla en alrededor de 50% de los casos. Se ha implicado a más de 100 medicamentos en el desarrollo de estas enfermedades. De todos ellos, las sulfonamidas, la asociación trimetoprim-sulfametoxazol, hidantoínas, carbamazepina, barbitúricos, fenilbutazona, piroxicam, clormezanona, alopurinol y aminopenicilinas, fueron responsables de alrededor de dos tercios de los casos de SSJ y NET. (1-5)

El alopurinol (4-hidroxipirazol 3,4-d pirimidina) es usado en el tratamiento de las hiperuricemias al disminuir la síntesis de ácido úrico mediante la inhibición de la enzima xantinoxidasa. Está especialmente indicado en pacientes con gota e Insuficiencia Renal Crónica (IRC), donde otros fármacos son menos efectivos o carecen de indicación terapéutica.

En 1970 se describieron los primeros casos de reacción tóxica grave secundaria a la ingesta de Alopurinol caracterizados por fiebre, rash cutáneo, eosinofilia, disfunción hepática y renal; que podían causar mortalidad en un 21-26% de los casos. El cuadro fue interpretado como una reacción de hipersensibilidad y fue denominado síndrome de hipersensibilidad al alopurinol (SHA) (6-8)

REPORTE DE CASO

Paciente masculino de 13 años de edad, originario de San Juan del Rancho Francisco Morazán, ingresado el 27 de abril del 2014 a la sala de observación de Pediatría Del Hospital Materno Infantil de Honduras.

El paciente es llevado a la sala de emergencia del Hospital Materno Infantil por su padre el cual refiere que este presenta 4 días de evolución de haber iniciado con fiebre, no cuantificada sin exacerbate y atenuada con acetaminofén, además refiere eritema de igual evolución que comienza en miembros inferiores llegando a cubrir rápidamente el tronco y la cabeza; de igual forma refiere dolor, ardor, visión borrosa, fosfenos e infección de ambos ojos; afirma queilosis y lengua llagada; dificultad para respirar; odinofagia, náuseas y vómitos; edema de miembros inferiores; disuria; cambios inflamatorios en la totalidad del cuerpo; petequias, alteración del sueño y disminución de todas las funciones orgánicas generales.

El padre refiere que el paciente había sido tratado con Alopurinol durante 19 días por un fuerte dolor e hinchazón en su pierna derecha, medicamento recetado por un médico privado; mismo que deja de consumir un día antes de iniciar con los síntomas antes citados.

Como antecedentes relevantes encontramos: esquema de vacunación completo, además se afirma que el paciente no es sensible a ningún tipo de alérgeno y una alimentación a base de lácteos, carbohidratos y frutas.

Examen Físico:

Apariencia General: Paciente masculino que cursa la segunda década de la vida, biotipo asténico, cuya edad aparente no concuerda con la real, luce crónicamente enfermo, viste ropa intrahospitalaria, orientado en tiempo, espacio y persona.

Talla 1.80 peso: 80 kg, pulso: 83l/m, Fc: 83l/m IMC: 24.69, T: 38.5 grados.

Al examen físico el paciente es encontrado con conjuntivitis, ojos rojos, secreción y signos de descamación; afección de la mucosa de la cavidad oral con secreciones de color blanquecino labios con costra hemática y queilosis que dificultan la ingesta de alimentos; lesiones en tronco y extremidades con pápulas eritematosas, vesículas y ampollas, erosión de genitales, glándula y escroto acompañado de vesículas hemáticas;

vesículas dolorosas en areolas; y dolor generalizado. No se presentan afecciones cardiopulmonares.

Exámenes de laboratorio realizados:

- Se reportan cultivos de exudado faríngeo, conjuntiva y ampollas vesiculares negativas a crecimiento bacteriano.
- General de orina patológico (pH de 6, proteinuria, leucocitos (38 por campo), abundantes bacterias y escasas células epiteliales).
- Hisopado faríngeo sin muestra de leucocitos ni bacterias.
- Hemograma (plaquetas 225,000 mcL)
- PCR= no detectado
- Química clínica (glucosa 115mg/dl, creatinina 0.7 mg/dl, sodio 145mEq/L, potasio 5mEq/L, Nitrógeno Ureico 22mg/dl).

Luego de la valoración clínica, la realización de los exámenes y ser llevado a interconsulta con Dermatología y Oftalmología es diagnosticado con:

1. Síndrome de Steven Johnson
2. Necrólisis epidérmica toxica

Ambos resultados se consideraron fueron desencadenados como reacción medicamentosa al Alopurinol.

El tratamiento indicado para él fue una dieta a base de líquidos, Ranitidina en dosis de 50mgIV cada 12 horas, solución filadelfia, Oxacilina 1g IV cada 6 horas, ceftriaxona 1g IV cada 12 horas, Hidrocortizona 80mg IV cada 12 horas, penicilina cristalina 4mill U IV cada 6 horas y Trazinac 1 gota cada 4 horas. Las dosis de estos medicamentos fueron ajustadas conforme fue viéndose la mejoría del paciente.

El paciente es dado de alta luego de 23 días de hospitalización con una notable mejoría de la mayoría de sus síntomas.

DISCUSIÓN

El síndrome de Steven Johnson y Necrolisis epidérmica Toxica, ambas son enfermedades severas y potencialmente mortales, por lo cual se requiere de un estudio multidisciplinario.

La causa de la medicación con Alopurinol (ALO) al paciente, previa a presentar los síntomas no está del todo clara; pero

podría pensarse en una disfunción renal debido a un nivel elevado del Nitrógeno Ureico en los exámenes realizados; además se han descrito cuadros cutáneos, hematológicos, digestivos y otros de diversa índole relacionados con la ingesta de ALO. (6-8)

La etiopatogenia de estas reacciones es aún desconocida. Algunos autores asocian el Síndrome de hipersensibilidad al alopurinol (SHA) a una vasculitis generalizada inducida por un mecanismo de hipersensibilidad de tipo III, caracterizado por la formación de inmunocomplejos con IgG que precipitan en el endotelio vascular y provocan la activación del complemento y el desarrollo de reacciones inflamatorias en la pared vascular. (7,8)

El manejo más utilizado consiste en el reconocimiento precoz de la enfermedad, la supresión de la droga y una terapia de soporte apropiada.

La erupción cutánea en el SSJ y la NET comienza como máculas eritematosas poco definidas con un centro purpúreo oscuro que tienden a confluir. Generalmente son de forma irregular y varían en tamaño. Al inicio tienen una distribución simétrica en la cara y la parte superior del tronco, áreas que suelen ser las más gravemente afectadas. Sobre las máculas, antes de la confluencia, pueden aparecer vesículas que luego conforman grandes ampollas, con contenido claro o hemorrágico, irregular y flácido, que se rompen produciendo extensas áreas denudadas. En el paciente la extensa formación de ampollas y vesículas caracterizan lo severo del cuadro clínico. (13-16)

El dolor está presente y puede ser leve o severo, en piel o mucosas donde hay lesiones hay dolor. Sobre las zonas lesionadas la suave fricción de la piel es suficiente para provocar el descoloramiento de la epidermis, lo que se denomina signo de Nikolski, dejando un fondo rojo o erosivo. El proceso lesional alcanza su mayor gravedad próximo al cuarto día, aunque a veces ocurre en pocas horas, mostrando zonas extensas de epidermis necrótica. Las lesiones mucosas incluyen erosiones y costras dolorosas en cualquier superficie. Pueden comprometerse el tubo digestivo, la tráquea, los bronquios, el tracto urinario y las conjuntivas.

La razón de la disminución de los problemas digestivos del paciente podría relacionarse a la estomatitis y la mucositis los

la deshidratación. Aparece fotofobia por el compromiso conjuntival y alteraciones respiratorias cuando las lesiones involucran la tráquea y los bronquios. (1)

Las complicaciones del SSJ y la NET son similares a las del gran quemado, ocurren pérdidas masivas de fluidos por vía transepidérmica (3-4 litros diarios en adultos con compromiso de 50% de la superficie corporal) con las consiguientes alteraciones electrolíticas (10-12).

La azoemia perenal, la anemia y la leucopenia son frecuentes. El paciente no presenta cultivo de bacterias en sus lesiones pero es importante reconocer que la colonización bacteriana de la piel aumenta la posibilidad de sepsis.

En el paciente era muy destacado el daño ocular, condición alarmante ya que las secuelas oculares ocurren en 35% de los pacientes que sobreviven a la NET y en un pequeño porcentaje de pacientes con SSJ. Puede ocurrir fotofobia persistente, alteraciones de la visión e incluso ceguera (2,3,5). Otras secuelas posibles son la pigmentación irregular de la piel, erosiones persistentes en las mucosas, fimosis y crecimiento defectuoso de las uñas. El pronóstico no se modificaría por el tipo o la dosis del medicamento involucrado ni la presencia de infección VIH. La sepsis es la causa principal de muerte. (1,2)

FINANCIAMIENTO

Autofinanciado

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de interés con la publicación del presente artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Cros A, Borges González S, Estévez Carrizo F. Reacciones adversas medicamentosas graves: síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. *Rev Médica Urug.* 2004;20(3):172-7.
- Sotelo-Cruz N, Hurtado-Valenzuela JG, Rascón-Alcantar A. Síndrome de Stevens-Johnson: Informe de 7 casos. *Bol Méd Hosp Infant México.* 2005;62(1):25-32.
- Aburto C, Torres R, Caro A, Salinas E. Síndrome de Stevens-Johnson asociado a infección por *Mycoplasma pneumoniae* y virus herpes. *Folia dermatol.* 2005; 16 (2): 81-84. Disponible en: http://revistas.concytec.gob.pe/scielo.php?pid=S1029-17332005000200006&script=sci_arttext
- Gavaldá-Esteve C, Murillo-Cortés J, Poveda-Roda R. Eritema multiforme: Revisión y puesta al día. *RCOE.* 2004;9(4):415-23.
- Clavijo R, D'Avila I, Garcia MJ. Síndrome de Stevens-Johnson: una forma grave de las reacciones adversas a medicamentos. *Biomedicina.* 2011;6(3):26-34.
- Domínguez Ortega J, Trindade C, Alonso Llamazares A, Castellano Bravo A, Cimarra Álvarez-Lovel M, Martínez-Cócera C. Hipersensibilidad al alopurinol: Eficacia de un protocolo de desensibilización en tres casos. En: *Anales de Medicina Interna [Internet]. SciELO Espana;* 2001 [citado 27 de marzo de 2016]. p. 27-8. Recuperado a partir de: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=s0212-71992001000100007
- Torrallba FJ, Sanchez-Carbayo M, Gil MT, Gil C, Rivera F, Muñoz C, et al. Hipersensibilidad a alopurinol. *Nefrología [Internet].* 1998 [citado 27 de marzo de 2016];18 (1). Recuperado a partir de: <http://www.revistanefrologia.com/es-publicacion-nef-pdf-hipersensibilidad-alopurinol-X0211699598010149>
- Durán M, Danés I. Síndrome de hipersensibilidad por antiepilépticos. *Med Clínica.* 2001;116(4):155-6.
- Pacheco Álvarez LM, Sánchez Salcedo MA, Sánchez Pacheco DL. Síndrome de Stevens-Johnson: presentación de 1 caso. *Rev Cuba Pediatría.* 2001;73(4):240-4.
- Trujillo C, Gago C, Ramos S. Stevens-Johnson syndrome after acetaminophen ingestion, confirmed by challenge test in an eleven-year-old patient. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2010;38(2):99-100.
- Becker DS. Toxic epidermal necrolysis. *The Lancet.* 1998;351(9113):1417-20.
- Harr T, French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5 (1):1.

13. Widgerow AD. Toxic epidermal necrolysis-management issues and treatment options. *Int J Burns Trauma*. 2011;1(1):42.
14. Chave TA, Mortimer NJ, Sladden MJ, Hall AP, Hutchinson PE. Toxic epidermal necrolysis: current evidence, practical management and future directions. *Br J Dermatol*. 2005;153(2):241-53.
15. Roujeau J-C, Guillaume J-C, Fabre J-P, Penso D, Flechet M-L, Girre J-P. Toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome) incidence and drug etiology in France, 1981-1985. *Arch Dermatol*. 1990;126(1):37.
16. Rzany B, Mockenhaupt M, Baur S, Schröder W, Stocker U, Mueller J, et al. Epidemiology of erythema exsudativum multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis in Germany (1990–1992): structure and results of a population-based registry. *J Clin Epidemiol*. 1996;49(7):769-73.

CORRESPONDENCIA

Jackeline Elizabeth Tercero Vallecillo

Email: jackietercero@gmail.com

IMÁGENES



Figura 1. Las lesiones mucosas incluyen erosiones y costras dolorosas en cualquier superficie. Pueden comprometerse el tubo digestivo, la tráquea, los bronquios, el tracto urinario y las conjuntivas.



Figura 2. Paciente presenta extensa formación de ampollas y vesículas que caracterizan lo severo del cuadro clínico.



Figura 3. En el paciente era muy destacado el daño ocular, condición alarmante ya que las secuelas oculares ocurren en 35% de los pacientes.



Figura 4. Sobre las zonas lesionadas la suave fricción de la piel es suficiente para provocar el descoloramiento de la epidermis, lo que se denomina signo de Nikolski



Figura 5. La descamación y costras están presentes en todas las superficies del cuerpo, acompañadas de dolor.