

NECROLISIS EPIDÉRMICA TÓXICA EN PACIENTE CON MICOSIS FUNGOIDE. PRESENTACIÓN DE UN CASO.

Toxic epidermal necrolysis in a patient with mycosis fungoides.
Presentation of a case.

AUTORES:

*Dra. Lilian Rachel Vila Ferrán

*Especialista de primer grado en Anatomía Patológica. Profesora instructora. Hospital General Universitario "Dr. Gustavo Aldereguía Lima" Cienfuegos. Cuba.

Correo electrónico del autor responsable de la correspondencia:
lilian.vila@gal.sld.cu

RESUMEN

La necrolisis epidérmica tóxica (NET) o síndrome de Lyell es una entidad dermatológica rara, muy grave, generalmente desencadenada por fármacos. Cursa clínicamente con un exantema máculo-papular que evoluciona a la formación de ampollas, necrosis de la epidermis y desprendimiento de la misma. Es característico el compromiso de las mucosas y del estado general del paciente. Las manifestaciones sistémicas son fundamentalmente respiratorias, gastrointestinales y renales. Presentamos el caso de una mujer de 49 años, fallecida después de 7 días de su ingreso a la cual se le realizó necropsia clínica corroborándose esta patología planteada 2 días posteriores a su admisión en el Hospital General Universitario "Dr. Gustavo Aldereguía Lima". El trabajo presenta las particularidades

clínicas y morfológicas del caso y recoge algunas características que distinguen a esta patología.

SUMMARY

The toxic epidermal necrolysis (NET) or Lyell's syndrome is a rare, very serious dermatological entity, usually triggered by drugs. It clinically presents with a maculo-papular rash that evolves to the formation of blisters, necrosis of the epidermis and detachment thereof. Characteristic is the involvement of the mucous membranes and the general condition of the patient. The systemic manifestations are mainly respiratory, gastrointestinal and renal. We present the case of a 49-year-old woman, deceased after 7 days of admission, who underwent a clinical necropsy, corroborating this pathology 2 days after admission to the General University Hospital "Dr. Gustavo Aldereguía Lima ". The work presents the clinical and morphological particularities of the case and includes some characteristics that distinguish this pathology.

PALABRAS CLAVES:

Necrolisis epidérmica tóxica, síndrome de Lyell, eritema, micosis fungoide

INTRODUCCIÓN

De acuerdo a la intensidad de los síntomas, el eritema multiforme se clasifica en menor y mayor. El eritema multiforme mayor tiene 2 variantes graves: el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la necrolisis epidérmica tóxica (NET) o síndrome de Lyell. Esta última considerada por algunos autores como el estadio final del eritema multiforme y su más severa reacción. ^(1, 2, 3, 4, 5, 6)

La necrolisis epidérmica tóxica fue descrita en 1956 por Lyell. ^(5, 7, 8, 9) Es una patología muy rara (entre 0.4 y 1.2 casos por millón de habitantes). ^(4, 9, 10) Se define como el desprendimiento diseminado de

la superficie epidérmica en más de un 30% del total de la superficie corporal total, mientras que en el síndrome de Stevens-Johnson solo se afecta un 10 % de la superficie corporal total. Cuando el despegamiento epidérmico resulta entre un 10-30% de la superficie corporal total se conoce como superposición del síndrome de Stevens-Johnson/necrosis epidérmica tóxica. Se caracteriza por un desprendimiento desproporcionado con mínimo eritema comparado con el eritema multiforme menor o el Síndrome de Stevens- Johnson que progresa rápidamente hacia la fase ampollosa con extenso despegamiento de la piel. (1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11)

Son también sinónimos de la enfermedad el Síndrome de Broca-Lyell, Síndrome del gran quemado y Necrosis aguda diseminada epidérmica tipo 3. (4)

Debido a lo infrecuente de su presentación y a las características inhabituales del caso nos propusimos presentarlo para un mejor conocimiento de esta patología.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente femenina de 49 años, raza negra, con antecedentes de micosis fungoide desde el 2007 con tratamiento con radio y quimioterapia y además con alopurinol. Fue traída a nuestro centro por múltiples lesiones en la piel y mucosas y toma del estado general. Al examen físico se encontró piel y mucosas hipocoloreadas, con lesiones eritematopapulosas y algunas lesiones pustulosas diseminadas. Durante su ingreso se transfundió en una ocasión por presentar cifras de hemoglobina de 8.9 g/l. Presentó fiebre de 38 grados C, empeoramiento de las lesiones de la piel y sensación de ardor. Fue valorada por Dermatología quienes le plantearon una micosis fungoide en estado tumoral. A los 2 días de su ingreso comenzó con eritrodermia generalizada con lesiones ampollosas, algunas ulceradas de aspecto combustiforme como un gran quemado, sensación de ardor, quemazón, dolor al tacto, fiebre, petequias en miembros inferiores. En la mucosa oral y genital se observaron

lesiones exulceradas y costrosas, Signo de Nikolsky positivo y le plantearon una necrolisis tóxica epidérmica. Al séptimo día de su ingreso comienza con polipnea, taquicardia y fallece. Se le realizó necropsia clínica evidenciándose en el hábito externo múltiples lesiones ulceradas y costrosas, de tamaños variables diseminadas en toda la piel, mucosa oral y genital acompañadas de petequias en toda la superficie corporal. (Figura 1 y 2)



Figura 1: Múltiples lesiones en piel ulceradas y costrosas acompañadas de petequias.



Figura 2: Lesiones costrosas en la mucosa oral.

Al estudio histológico de la piel con la coloración de hematoxilina-eosina se demostró necrosis de toda la epidermis con formación de costras e infiltrado inflamatorio crónico severo perilesional. (figura 3).

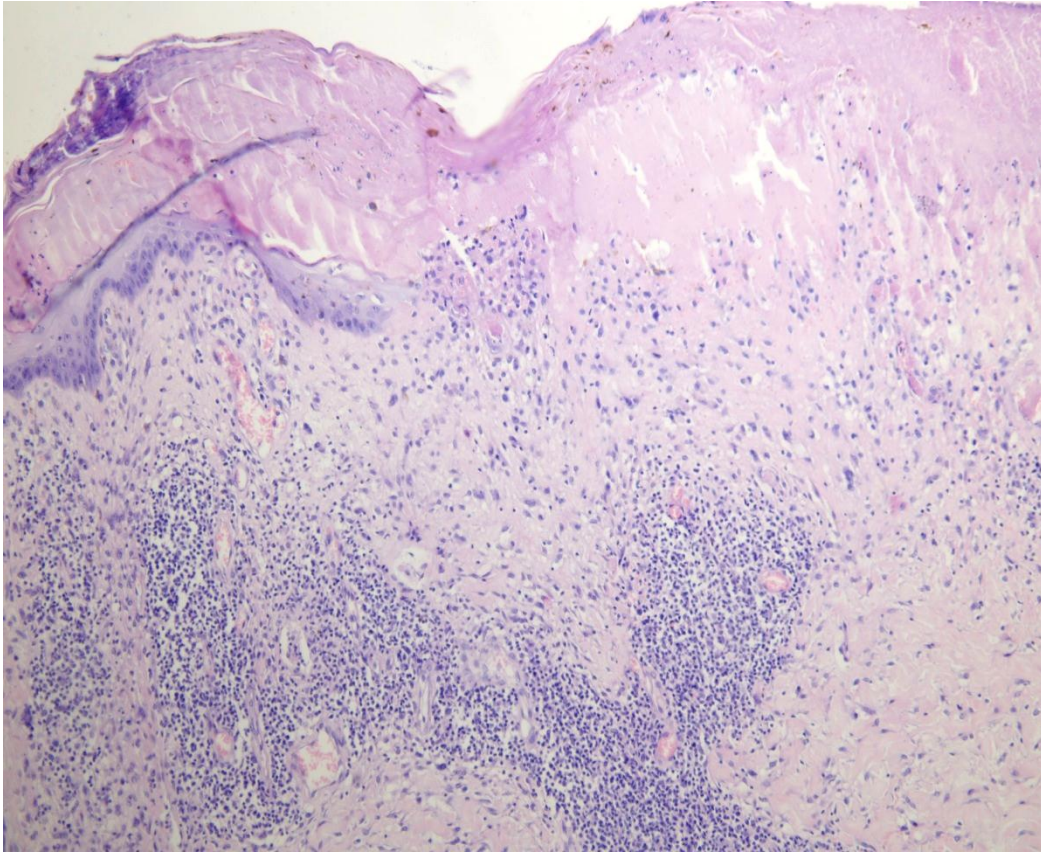


Figura 3: Necrosis de todo el espesor de la epidermis con infiltrado inflamatorio crónico severo asociado. (Hematoxilina.eosina, 40 X)

Finalmente se concluyó el caso como causa básica de la muerte micosis fungoide en régimen de tratamiento y como causa directa de muerte necrolisis epidérmica tóxica.

DISCUSIÓN

En la necrolisis epidérmica tóxica no existe predilección racial según estudios previos pero existen algunas evidencias de susceptibilidad genética. ^(1, 7) Afecta mayormente a pacientes ancianos aunque pueden presentarse a cualquier edad, incluyendo niños y recién nacidos. ^(1, 5, 7, 10) Nuestra paciente en el momento del diagnóstico presentaba 49 años de edad.

Las mujeres son afectadas con mayor frecuencia que los hombres (2:1) pero esta relación puede cambiar si se asocia con la infección por VIH/SIDA resultando una importante complicación de esta enfermedad. En los niños la relación entre sexos es la misma. ^(1, 4, 5, 10)

La presencia de los mecanismos que involucran su patogenia no están claros pudiendo ser idiopática ^(1, 2, 4, 7, 8, 9, 10) aunque se han señalado diferentes teorías como: fármacos, toxina, infecciones, (estas más aceptadas generalmente), reacciones a injertos contra huésped y cáncer ^(9, 11) (este último presentado por nuestra paciente quien padecía de micosis fungoide). Se ha propuesto cierta susceptibilidad genética por el aumento en la incidencia del HLA-B 12 en los individuos afectados. La necrólisis epidérmica tóxica probablemente está mediada por linfoquinas citotóxicas, como el factor de necrosis tumoral alfa. La lesión epidérmica se basa en la inducción de la apoptosis. ^(2, 5, 7, 10, 11)

Siempre debe investigarse exhaustivamente en primer lugar la ingestión de fármacos (habitualmente hay una superposición de varios fármacos ^(2, 4, 5) puesto que representa severa reacción de hipersensibilidad a las drogas. ⁽¹⁾ Los agentes etiológicos incluyen sulfonamidas, anticonvulsivantes (fenitoína, barbitúricos y carbamazepinas), antibióticos (aminopenicilinas, quinolonas y cefalosporinas) y antiinflamatorios no esteroideos (fenilbutazona, isoxicam y piroxicam). Otros fármacos implicados incluyen: alopurinol, ranitidina, clindamicina, cloroquina, famotidina, indapamida, paracetamol y agentes antiretrovirales. ^(1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 11) El intervalo entre la primera exposición del fármaco y el inicio de los síntomas es de 1-2 semanas. Después de una segunda toma los síntomas aparecen rápidamente. ^(4, 10) De todos los fármacos planteados nuestra paciente solo utilizó en un periodo de tiempo prolongado el alopurinol y abandonó el tratamiento meses antes a su ingreso.

Como causas alternativas a los medicamentos se plantean las infecciones, que también pueden actuar como cofactor precipitante; el virus del Herpes simple, algunas especies de Micoplasma, la vacuna de la parotiditis. Excepcionalmente la necrolisis tóxica epidérmica se presenta siguiendo una hepatitis en los adultos. ^(1, 4, 11)

Es una enfermedad multisistémica. Los pacientes típicamente presentan pródromos por corto tiempo como fiebre, (único signo prodromico en nuestro caso), dolor de garganta, dolores musculares, dolores de cabeza, anorexia, náuseas, vómitos y sensación de quemazón en los ojos, ansiedad. Seguidamente desarrollan un rash doloroso que con mayor frecuencia comienza en la cara, cuello y hombros antes de extenderse al tronco y miembros con distribución simétrica. ^(1, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 11) En nuestro caso la paciente refería ardor y dolor en la piel y las lesiones le aparecieron simultáneamente en todas las regiones del cuerpo.

La erupción puede ser irregular, eritematosa y algunas veces purpúrica o necrótica, aplanadas. En algunos pacientes se puede ver inicialmente una erupción exantemática, morbiliforme. En algunas ocasiones, tempranamente se desarrollan ampollas flácidas, llenas de líquido que pueden confluir y romperse. Estas rápidamente se ulceran, llegando a ser dolorosas. El enfermo adquiere un aspecto de quemado por agua hirviendo (dermatitis combustiforme). Presentan signo de Nikolsky positivo. Eventualmente, toda la superficie corporal se ve afectada a excepción del cuero cabelludo. En el caso que presentamos las lesiones afectaron toda la piel incluida la del cuero cabelludo. Se acompaña de compromiso mucoso, que puede, en ocasiones, ser la única manifestación de la enfermedad. ^{(1, 2, 5, 7, 8, 9,}

¹⁰⁾ La mucosa orofaríngea, ocular, genital y anal se ven particularmente afectadas en orden de frecuencia decreciente. Las únicas mucosas afectadas en nuestro caso fueron la oral y la genital. Las lesiones oculares son especialmente importantes, siendo la causa de morbilidad significativa entre un 40–50 % de los sobrevivientes. Los pacientes pueden presentar conjuntivitis, sinequias, triquiasis y queratitis. Las lesiones gastrointestinales como las úlceras intestinales, las contracturas esofágicas, las hepatitis y las pancreatitis son manifestaciones ocasionales. El pelo y las uñas pueden desprenderse. A nivel renal puede ocurrir necrosis tubular. En

el adulto, el síndrome de distrés respiratorio es una complicación para la vida importante. (1, 4, 7, 8, 10, 11)

En la necrolisis epidérmica tóxica, la piel perilesional puede revelar solamente queratinocitos necróticos dispersos y solo inflamación dérmica mínima superficial, una semejanza indistinguible del eritema multiforme o del Síndrome de Stevens-Johnson. Sin embargo, en la necrolisis epidérmica tóxica siempre hay progresión de la necrosis de toda la capa epidérmica comenzando por la capa basal y ampolla subepidérmica con inflamación mononuclear dispersa asociada. (1, 2, 3, 4, 7, 10, 12, 13)

Las características histológicas son la apoptosis epidérmica variable asociada con degeneración hidrópica de células basales o vesiculación subepidérmica. Exocitosis linfocitaria puede estar presente y necrosis de células satelitales. El conducto sudoríparo y los folículos pilosos también se ven afectados, aunque en menor frecuencia. El infiltrado linfocitario es predominantemente perivascular. Los macrófagos y melanófagos están presentes en la dermis superficial, la cual comúnmente también está edematosa con un escaso número de eosinófilos. (1, 2, 8, 10, 11, 13)

Los pacientes con esta patología pueden presentar anemia y leucopenia. (1, 7, 10)

Si bien la biopsia de piel suele ser decisiva para el diagnóstico preciso de SSJ y NET y orientar en su etiología. (4) De este modo, los casos que resultan de una infección tienden a ser más inflamatorios que los que resultan de una reacción adversa a las drogas, en las cuales los cambios son predominantemente epidérmicos. En nuestro caso la necrosis epidérmica se presentó en todo su espesor y se acompañó de un infiltrado inflamatorio crónico severo.

Los estudios de inmunofluorescencia directa sirven para excluir enfermedades autoinmunes. (4, 13)

En el diagnóstico diferencial se deben tener en cuenta diversas reacciones dérmicas, principalmente las de tipo descamativo y

exfoliativo tales como el Síndrome de piel escaldada, Síndrome de Kawasaki (ambas en la infancia) ^(1, 3, 4, 7, 12) Síndrome de Stevens-Johnson, Pénfigo vulgar, Penfigoide ampolloso, Dermatitis herpetiforme, Impétigo, Epidermólisis bulosa hereditaria o pénfigo traumático, Dermatitis exfoliativa de Ritter, entre otras. ^(4, 8, 9)

Son considerados factores de mal pronóstico de esta enfermedad: la edad mayor de 40 años, presencia de malignidad, superficie cutánea afectada mayor de un 10 %, (todas estas presentadas en nuestro caso) la coexistencia de enfermedades sistémicas, taquicardia, insuficiencia renal, acidosis metabólica y el retraso del traslado a una unidad de grandes quemados. ^(5, 9)

La duración media de la progresión de la enfermedad es menor de 4 días, evolución similar a la de las quemaduras extensas. El tiempo que medió entre la aparición de las lesiones por necrolisis epidérmica tóxica y la muerte de nuestra paciente fue de 5 días. El pronóstico está relacionado con la edad del paciente, extensión de la superficie corporal sin epidermis y los niveles séricos de urea. La afectación visceral importante, la neutropenia, la gran pérdida de líquido, que varía de acuerdo al área de exfoliación; anomalías electrolíticas asociadas, se asocian así mismo a un pronóstico peor. ^(7, 8, 10) La potencial colonización bacteriana, unida a una respuesta inmunológica disminuida, aumentan el riesgo de sepsis. ⁽⁴⁾

La NET es debilitante y potencialmente peligrosa para la vida requiriendo hospitalización. Debido a la morbilidad y mortalidad significativa (30-60%) y los desafíos especiales de su manejo, estos pacientes son óptimamente tratados en salas de cuidados intensivos quirúrgicos y quemados por un equipo multidisciplinario, compuesto por intensivistas, cirujanos plásticos, dermatólogos, internistas y oftalmólogos. ⁽⁵⁾ Su tratamiento debe ser inmediato con supresión del fármaco sospechoso y se siguen las normas terapéuticas de un gran quemado: ^(4, 5, 7, 8, 9) limpieza de las lesiones, cremas antibióticas locales, emulsiones con corticoesteroides, ⁽⁴⁾ soporte nutricional,

tratamiento antibiótico enérgico. (4, 7, 8) La inmunoglobulina intravenosa también puede ser usada en la fase aguda en una dosis estimada de 0.5 g/kg/día, durante ciclos de 3 días y la plasmaféresis. (1, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 12)

Su evolución es prolongada y en ocasiones rebelde a la terapéutica pudiendo eventualmente ocasionar la muerte por complicación séptica (particularmente debido a *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*) o fallo multiorgánico, en alrededor del 15 % de los pacientes, (5, 8, 9, 10), insuficiencia cardiaca, embolismo pulmonar, shock séptico, coagulación intravascular diseminada, sangramiento gastrointestinal y neumonitis intersticial difusa. (1, 4, 7, 9, 10)

La supervivencia a NET ha aumentado considerablemente en los últimos años, principalmente en niños, pero las secuelas a largo plazo siguen siendo frecuentes. La regeneración de la epidermis se produce en 3 semanas, siendo las últimas en regenerar las áreas periorificiales y de presión. Entre las secuelas de piel y faneras encontramos: cicatrices dérmicas, pigmentación irregular, nevus eruptivo, fimosis, sinequias vaginales, anoniquia y alopecia. (4)

BIBLIOGRAFÍA

1. Wang W L, Lazar A. Lichenoid and interface dermatitis. In: McKee P H, Calonje E, Brenn T, Lazar A, editors. Pathology of the Skin. 4th. ed. vol 1. Boston: Elsevier Editorial. 2016; p 241-245.
2. Patterson J W. The lichenoid reaction pattern ('interface dermatitis'). In: Weedon's Skin Pathology. 4th. ed. Virginia: Elsevier Editorial. 2016; p 59-60
3. Patterson J W. Vesiculobullous and Selected Pustular Disorders. In: Practical Skin Pathology. A Diagnostic Approach. 4th. ed. Virginia: Elsevier Editorial. 2013. P 53-54.
4. Melloni M L, Padrón F A, Larrazábal A L, Sony A B. Necrosis epidérmica tóxica inducida por fármacos. Caso clínico. Cir. plást.

- iberolatinoam. Madrid. oct.-dic. 2008;34 (4). Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0376-78922008000400008
5. Arévalo J M, Lorente J A. Tratamiento de la necrólisis epidérmica tóxica. Med Clin 1998;111 (1):27-31. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-tratamiento-necrolisis-epidermica-toxica-2446>
 6. Yuste M, Sánchez-Estella J, Santos J C, Alonso M T, Bordel M, Gutiérrez J L. Síndrome de Stevens-Johnson/necrolisis epidérmica tóxica tratado con inmunoglobulinas intravenosas. Actas Dermosifiliogr 2005; 96 (9):589-92. Disponible en: <http://www.actasdermo.org/es/sindrome-stevens-johnson-necrolisis-epidermica-toxica-tratado/articulo/13081646/>
 7. Muñoz R F, Mallent A J, Laredo O C, Doménech M E, Tafalla N M, Tafalla P M. Necrólisis epidérmica tóxica: Presentación de dos casos pediátricos. An Esp Pediatr. 1996;45:71-75. Disponible en: https://www.google.com.cu/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=13&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwj00fKQoZPXAhUH5yYKHda7CLgQFghwMAw&url=https%3A%2F%2Fwww.aeped.es%2Fsites%2Fdefault%2Ffiles%2Fanales%2F45-1-15.pdf&usq=AOvVaw1RQGKggLUdnnhycQcgj_L1
 8. Peña P O, Álvarez Y V. Necrólisis epidérmica tóxica. Descripción de 1 caso. Rev Cubana Pediatr. Ciudad de la Habana. oct.-dic. 2001;73(4). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312001000400009
 9. Paulino Basulto R, García de Varona R, Estremera Morales N, del Sol Serrallonga. Necrólisis Epidérmica Tóxica. Presentación de un caso. Archivo Médico de Camagüey. 2005; 9(1). Disponible en: <http://www.amc.sld.cu/amc/2005/v9n1/1038.htm>
 10. Allanore L V, Roujeau J C. Inflammatory Diseases Based on Abnormal Humoral Reactivity and Other Inflammatory Disease. In:

Wolff K, Goldsmith L A, Katz S I, Gilchrest B A, Paller A S, Leffell D J, editors. Fitzpatrick 's Dermatology in General Medicine. 7 th. ed. Vol 1. New York: Mc Graw Hill Editorial. 2008. P 349-351.

11. Sotelo-Cruz N. Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica en los niños. Gaceta Médica de México. 2012;148:265-75. Disponible en: www.medigraphic.com/pdfs/gaceta/gm-2012/gm123h.pdf
12. Fung M A. Inflammatory Diseases of the Dermis and Epidermis. In: Busam K J, editors. Dermatopathology. 1st. ed. Whashington: Elsevier Editorial; 2010. p 30-33.
13. High W A. Blistering diseases. In: Elston D M, Ferringer T, editors. Dermatopathology. 2nd. ed. Boston: Elsevier Editorial. 2014; p 168.