

F. Muñoz Romero^{1,3}, J. Mallent Añón¹,
C. Laredo Ortiz¹, E. Doménech Miró¹,
M. Tafalla Navarro¹, M. Tafalla Peña²

An Esp Pediatr 1996;45:71-75,

Introducción

La necrólisis epidérmica tóxica (NET) o síndrome de Lyell representa probablemente la entidad dermatológica más grave conocida. 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. Se acompaña de una mortalidad del 25-30%.

Presentamos dos casos pediátricos tratados con éxito. Revisamos los aspectos epidemiológicos, clínicos, etiopatogénicos, pronósticos y el diagnóstico diferencial del cuadro. Comentamos las semejanzas fisiopatológicas con los pacientes que sufren quemaduras de segundo grado superficial. Describimos el manejo de estos pacientes en nuestra Unidad de Quemados.

Casos clínicos

Caso 1

Paciente de 6 años ingresada por exantema morbiliforme localizado en cara y porción superior de tronco, acompañado de fiebre. Seis días antes del ingreso la niña presenta un cuadro catarral de vías respiratorias altas, tratado domiciliarmente con amoxicilina y paracetamol. Tres días más tarde, aparece un exantema en cara y tronco. Ante la extensión de la erupción, la persistencia de la fiebre, la afectación de las mucosas y la aparición de erosiones, se traslada a la Unidad de Quemados, con sospecha clínica de necrólisis epidérmica tóxica. A su ingreso en la Unidad, la niña se encuentra consciente y orientada, febril con gran afectación del estado general. A nivel ocular se aprecia intensa hiperemia conjuntival y fotofobia. Presenta tos con esputo hemoptoico. Desde el punto de vista dermatológico, aparecen lesiones máculo-papulosas generalizadas, confluentes en cara, porción superior de tronco y superficie extensora de las extremidades. Sobre algunas de estas lesiones pueden observarse vesículo-ampollas. Se aprecian erosiones periorcarias, peribuca-

Necrólisis epidérmica tóxica: Presentación de dos casos pediátricos



Figura 1. Detalle de la afectación periorificial en cara.

les, perivulvares y perianales. Signo de Nikolski positivo sobre las lesiones máculo-papulosas. Extensión de la superficie corporal desepidermizada alrededor del 50% (Figs.1 y 2).

La biopsia de piel mostró en dermis papilar un infiltrado mononuclear perivascular. En epidermis, abundantes queratinocitos necróticos con formación de ampollas subepidérmicas.

Las principales alteraciones analíticas aparecieron entre el tercer y sexto días de su ingreso en la unidad: leucocitos 1.400/mm³ (4.800-10.800), linfocitos 67% (20,5-51,5%), granulocitos 33% (42,2-75,2%), hematíes 2.540.000/mm³ (4.200.000-5.400.000), hemoglobina 7,4 g/dl (12-16 g/dl), hematócrito 21,3% (37-47%), VCM 84 fl (81-99 fl), HCM 29,1 pg (27-31 pg), CHCM 34,7 g/dl (33-36 g/dl), plaquetas 136.000 (150.000-450.000), VPM 8,3 fl (7,4-10,5 fl), proteínas totales 4,4 g/dl, AST/GOT 533 U/L (0-37), ALT/GPT 296 U/L (0-40), bilirrubina total 2,9 mg/dl (0,1-1) gammaGT 120 U/L (11-50). Los valores de creatinina, urea, glucosa, calcio, sodio, potasio, cloro, fosfatasa alcalina y osmolaridad plasmática fueron normales. APTT 29 segundos, prueba de Quick 17,4 segundos (56%), tiempo de trombina 16 segundos, fibrinógeno 4,6 E/L, dímero-D negativo, antitrombina-III 87%. En el sedimento urinario se detectó proteinuria 300 mg/dl y microhematuria (25 hematíes por campo).

Durante su estancia en la unidad se suspende toda la medicación anterior; recibe tratamiento fluidoterápico, antibiótico i.v.

¹Residente Cirugía Plástica. Hospital General Universitario de Alicante. ²Jefe de Sección Cirugía Plástica. Hospital General Universitario de Alicante.

³Dermatólogo. Unidad de Quemados. Sección de Cirugía Plástica. Hospital General Universitario de Alicante.

Correspondencia: Fulgencio Muñoz Romero.

Primo de Rivera 17 3-D. 30008 Murcia.

Recibido: Abril 1995

Aceptado: Octubre 1995

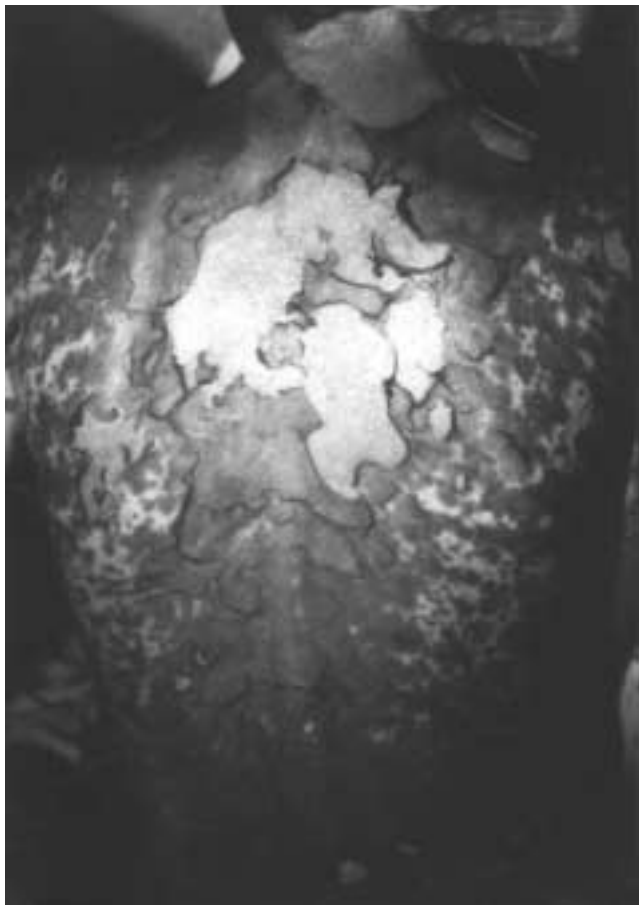


Figura 2. Ampollas flácidas y áreas de desprendimiento epidérmico en espalda.

(cloxacilina y ceftacídima), antihistamínico i.v. (dexclorfeniramina más ranitidina), nutrición enteral, curas tópicas oclusivas con apósito sintético y cuidados oculares tópicos; mejorando el estado general pero persistiendo la fiebre. Al séptimo día, coincidiendo con un episodio febril de 40 grados, se aísla en los hemocultivos *S. Aureus* y *Acinetobacter Anitratus*.

Se instaura tratamiento con imipenem y vancomicina (según antibiograma) remitiendo el cuadro séptico. Ambos gérmenes fueron igualmente aislados en el cultivo de esputo. Además se aisló *S. Aureus* en el cultivo del exudado ocular. El cultivo de orina fue negativo. No se emplearon corticoides.

La anemia requirió transfusión de concentrados de hemátides; las alteraciones de la coagulación se trataron con transfusión de plasma fresco y la administración de vitamina K1 i.m.; las alteraciones del sedimento se atribuyeron a la afectación por el proceso de la mucosa véscico-uretral.

La niña fue dada de alta de la Unidad a los veintidós días de su ingreso. A las pocas semanas presentó un efluvio telógeno que remitió paulatinamente. En la actualidad la niña presenta simbléfaron y fotofobia en ambos ojos. Sigue revisiones en el servicio de Pediatría.

Caso 2

Paciente de 2 años ingresado por erupción máculo-papular generalizada acompañada de fiebre de 41 grados centígrados y afectación del estado general. Durante las tres semanas anteriores al ingreso el niño había seguido tratamiento con fenobarbital por convulsiones febriles. Cuatro días antes del ingreso presenta un catarro de vías respiratorias altas, acompañado de otitis media aguda bilateral, tratado con amoxicilina-clavulánico y paracetamol. Dos días antes del ingreso aparece una erupción máculo-papular en cara y tronco que evoluciona a la formación de vesículo-ampollas lo cual motiva su ingreso en Pediatría.

A la exploración se aprecia un exantema confluyente en cara, cuello, porción superior de tronco y en la superficie extensora de las extremidades superiores, con áreas de despegamiento epidérmico. En el resto de la superficie corporal se encuentran lesiones eritemato-vesiculosas. Se aprecian erosiones periorcarias y periorales. Ante la sospecha clínica de necrólisis epidérmica tóxica se traslada a la Unidad de Quemados. La superficie corporal desepidermizada es estimada en un 25% (Fig. 3).

La biopsia de piel muestra queratinocitos necróticos en la epidermis, ampollas subepidérmicas y un leve infiltrado mononuclear en dermis superficial.

Durante su estancia en la Unidad sigue tratamiento fluido-terápico, antibiótico i.v. (vancomicina más ceftacídima), antiácido (ranitidina), suplementos nutritivos enterales, curas locales tópicas y suspensión de toda la medicación anterior. No se emplearon esteroides. Con ello el estado general del paciente mejoró, permaneciendo afebril desde el tercer día de su ingreso, manteniendo las constantes vitales dentro de la normalidad, conservando en todo momento buena función renal y parámetros analíticos habituales dentro de límites normales; produciéndose la reepitelización de las lesiones cutáneas. Los hemocultivos fueron negativos. En los cultivos de piel se aisló *S. Epidermidis*.

El paciente es dado de alta de la Unidad al décimo día permaneciendo por epitelizar un área de una extensión del 6% de la superficie corporal localizada en cara anterior de cuello y tronco. En la actualidad sigue revisiones en el servicio de Pediatría.

Discusión

La necrólisis epidérmica tóxica (NET) fue descrita en 1956 por Lyell⁽¹⁾. Su incidencia se calcula entre 0,93 y 1,3 casos por millón de habitantes y año^(2,3). Se ha descrito en todas las razas y puede afectar a los pacientes de cualquier edad. Clínicamente se caracteriza, inicialmente, por una erupción máculo-papular o morbiliforme, localizada en cara, porción superior de tronco y superficie extensora de las extremidades. Suelen encontrarse lesiones vesículo-ampollosas que pueden adquirir una configuración en diana o blanco de tiro. La erupción puede generalizarse. Su distribución es simétrica. Es característica la afectación de palmas y plantas. El cuadro se acompaña de fiebre, gran afectación del estado general y compromiso de las mucosas. A medida que el proceso progresa aparecen erosiones periorificiales, así como áreas de despegamiento epidérmico, fundamentalmente en cara y tron-



Figura 3. Erosiones faciales y afectación perioral.

co. Las áreas eritematosas muestran el signo de Nikolski positivo.

El cuadro cutáneo puede acompañarse de alteraciones sistémicas como disfagia, hemorragia digestiva alta, diarrea sanguinolenta por la afectación de la mucosa del tracto digestivo; hepatitis, pancreatitis; manifestaciones respiratorias por erosiones de la mucosa traqueobronquial o por edema pulmonar; anemia, linfopenia, neutropenia, trombopenia y coagulación intravascular diseminada; fracaso de la función renal por necrosis tubular aguda secundaria a la hipovolemia y con menor frecuencia por glomerulonefritis; son frecuentes las alteraciones hidroelectrolíticas⁽⁴⁾.

La NET se produce en la mayoría de los casos como consecuencia de una reacción a fármacos. Los involucrados con mayor frecuencia son las sulfamidas, los anticonvulsivantes, los AINE, algunos antibióticos y el alopurinol. Se han descrito casos idiopáticos^(5,6,7). La patogenia exacta de la necrólisis epidérmica tóxica permanece desconocida. Diversos estudios inmunopatológicos han demostrado, en estadios precoces, en dermis papilar, un infiltrado de células mononucleares compuesto, fundamentalmente, por linfocitos T CD4+, y en epidermis, un predominio de linfocitos T CD8+ y macrófagos^(8,9,10). Otros estudios han implicado en el desarrollo del cuadro citoquinas co-

mo el factor de necrosis tumoral y la interleuquina 2⁽¹¹⁾. Estos hallazgos son semejantes a los encontrados en la piel de los pacientes con enfermedad de injerto contra huésped. Por otra parte, se ha observado una mayor incidencia del HLA-B 12 en los pacientes con necrólisis epidérmica⁽¹²⁾. Por todo ello, se ha propuesto que, pacientes genéticamente predispuestos, desarrollarían una alteración en el metabolismo del fármaco responsable de la erupción que conduciría a un aumento en la producción de metabolitos reactivos⁽¹³⁾. Estos interaccionarían a modo de haptenos con proteínas transportadoras presentes en la membrana de las células epidérmicas desencadenando una reacción citotóxica mediada por células contra los queratinocitos epidérmicos.

Las lesiones precoces muestran en dermis papilar un escaso infiltrado de células mononucleares sin alteraciones vasculares aparentes. En la epidermis aparecen queratinocitos necróticos y células mononucleares.

Estos hallazgos afectan inicialmente la capa basal y, a medida que el proceso avanza, afecta la totalidad de la epidermis condicionando su necrosis y consiguiente desprendimiento.

El cuadro se acompaña de una mortalidad del 25-30%⁽¹⁴⁾. Los factores pronósticos más importantes son la edad, la extensión de la superficie corporal desepidermizada y los niveles séricos de urea. La afectación visceral importante y la neutropenia se asocian así mismo a un pronóstico peor⁽¹⁵⁾. La principal causa de muerte es la sepsis por *S. Aureus* y *P. Aeruginosa*. Las secuelas más frecuentes en los pacientes que sobreviven al cuadro son las oculares^(14,16).

En la actualidad sigue siendo motivo de controversia la diferenciación entre el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica⁽¹⁷⁾. Recientemente, se ha propuesto una clasificación de las formas ampollosas de eritema multiforme, el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica basada únicamente en criterios clínicos: el porcentaje de superficie corporal desepidermizada y el tipo de lesiones cutáneas presentes. En síntesis, en función de estos criterios los casos con áreas de despegamiento epidérmico menor de 10% de la superficie corporal se consideran formas de síndrome de Stevens-Johnson y aquellos con áreas de despegamiento mayor de 30% casos de necrólisis epidérmica tóxica. Los cuadros con superficie desepidermizada entre el 10% y el 30% son considerados formas de transición. En estas tres formas clínicas aparecen además máculas eritematosas o purpúricas y/o lesiones en blanco de tiro atípicas. Estos autores también consideran una forma de NET la que cursa con despegamiento cutáneo mayor de 10% en forma de grandes láminas epidérmicas, sin máculas purpúricas ni lesiones en diana en otras localizaciones^(18,19). Si nos atenemos a esta clasificación, nuestra segunda observación debe considerarse una forma de transición o intermedia. En la infancia, los casos de NET deben diferenciarse fundamentalmente del síndrome estafilocócico de piel escaldada, causado por la epidermolisina del *S. Aureus* del grupo 2, responsable de focos infecciosos supurados como conjuntivitis, otitis o faringoamigdalitis. Clínicamente cursa con una erupción escarlatiniforme

sobre la que aparecen en el curso de 24 a 48 horas ampollas flácidas cuya rotura determina la aparición de áreas desepidermizadas. El signo de Nikolski es positivo. Las mucosas no son afectadas por el proceso. Histológicamente, las ampollas se localizan bajo la capa granulosa. El cuadro remite en pocos días con penicilinas penicilinas-resistentes^(20,21).

Otras entidades que deben considerarse en el diagnóstico diferencial de la NET en la infancia son la enfermedad de Kawasaki, el exantema fijo medicamentoso generalizado y, en ocasiones, el síndrome del shock tóxico^(15,22).

Los dos niños tratados en nuestra Unidad presentan las características clínico-patológicas diagnósticas de necrólisis epidérmica tóxica o síndrome de Lyell. Debido a algunas similitudes con los pacientes que presentan quemaduras de segundo grado superficial, se recomienda que el tratamiento de estos enfermos se lleve a cabo en Unidades o Centros de Quemados y/o en Unidades de Cuidados Intensivos^(23,24). Ya que, al igual que en los pacientes quemados, a través de las áreas desepitelizadas se produce la pérdida de agua, electrolitos y proteínas, con la consiguiente hipovolemia y riesgo de insuficiencia renal. Las zonas erosionadas pueden ser colonizadas y sobreinfectadas por bacterias con riesgo de septicemia.

En las Unidades y Centros de Quemados se dispone de los medios necesarios para mantener la temperatura ambiental entre 30 y 32 grados centígrados, evitando las pérdidas de calor, y para proporcionar los cuidados tópicos de las lesiones cutáneas de la forma más aséptica y atraumática para los pacientes. Al igual que en el manejo de los quemados el cálculo de la extensión de la superficie corporal desepidermizada es de capital importancia. Por una parte, representa uno de los factores pronósticos más importantes^(14,16); por otra, los requerimientos hidroelectrolíticos se determinan en función del porcentaje de la superficie corporal desepidermizada. A tal efecto, pueden emplearse las fórmulas propuestas por Wallace, Brooke, Polansky, la regla de los nueve, o bien, de modo más sencillo, recordando que la palma de la mano del paciente equivale al 1% de la superficie corporal. En los niños, debido a las diferentes proporciones entre cabeza, tronco y extremidades, a lo largo del desarrollo, se recomienda emplear la tabla de Lund-Browder. En la necrólisis epidérmica tóxica, el cálculo de la extensión de la superficie desepidermizada está dificultado por la presencia de múltiples lesiones diseminadas de muy variable tamaño.

Los requerimientos hidroelectrolíticos pueden calcularse mediante diversas fórmulas como las de Parkland, Evans, etc. En los niños empleamos la fórmula de Brooke modificada (3 ml/kg/% de superficie desepidermizada) a la que añadimos las pérdidas basales. La medición de la diuresis horaria nos indica la exactitud de la administración de la fluidoterapia y nos asegura una adecuada perfusión renal. En niños menores de 30 kg deben obtenerse diuresis de 1 ml/kg/hora. La correcta rehidratación de estos pacientes previene por lo tanto el fallo de la función renal.

Nuestra experiencia, con estos niños y otros casos en pacientes adultos, nos induce a pensar que la interrupción de la ad-

ministración del fármaco responsable de la NET se acompaña de la detención de la progresión de la erupción. Por ello, consideramos que el diagnóstico de sospecha precoz y la suspensión de la medicación implicada en el cuadro condiciona una erupción de menor extensión y por consiguiente un mejor pronóstico.

Durante muchos años se preconizó el empleo de los corticoides sistémicos en el manejo de la NET. Sin embargo, desde la aparición de estudios en los que se comparaba la supervivencia de pacientes con NET tratados con corticoides y los que no recibían esta medicación, se demostró la mayor supervivencia del segundo grupo; ya que los corticoides aumentaban el riesgo de hemorragia digestiva alta y de septicemia^(25,26). A pesar de ello, el empleo de corticoides sigue siendo motivo de discusión. Otros aspectos fundamentales del manejo de estos pacientes lo constituyen el soporte nutricional, administrado siempre que sea posible por vía enteral, y el tratamiento antibiótico enérgico.

En resumen, la NET representa la reacción a fármacos más grave conocida. La extensión de la superficie corporal desepidermizada constituye el factor pronóstico más importante. El diagnóstico de sospecha precoz y la suspensión de los fármacos involucrados son fundamentales para evitar la progresión del cuadro. La reposición hidroelectrolítica, el tratamiento antibiótico, el soporte nutricional y los cuidados tópicos constituyen los pilares del manejo de estos pacientes. Se recomienda que estos enfermos sean tratados en Unidades de Quemados o de Cuidados Intensivos.

Bibliografía

- 1 Lyell A. Toxic epidermal necrolysis: an eruption resembling scalding of the skin. *Br J Dermatol* 1956;**68**:355-361
- 2 Roujeau JC, Guillaume JC, Fabre JP, Penso D, Fléchet ML, Girre JP. Toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome): incidence and drug etiology in France, 1981-1985. *Arch Dermatol* 1990;**126**:37-42
- 3 Schopf E, Stuhmer A, Rzany B, Victor N, Zentgraf R, Kapp JF. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson Syndrome. An epidemiologic study from West Germany. *Arch Dermatol* 1991;**127**:839-842
- 4 Fortuny Guasch C, Palomeque Rico A, Pastor Durán X, Canos Molinos J, Jiménez González R. Necrólisis epidérmica tóxica. Forma grave con importante afectación pluriorgánica. *An Esp Pediatr* 1991;**35**:59-61
- 5 Guillaume JC, Roujeau JC, Revuz J, Penso D, Touraine R. The culprit drugs in 87 cases of toxic epidermal necrolysis (Lyell's syndrome). *Arch Dermatol* 1987;**123**:1166-1170
- 6 Strom BL, Carson JL, Halpern AC, Schinnar R, Snyder ES, Shaw M, Tilson HH, Joseph M, Dai WS, Chen D, Stern RS, Bergman U, Stolley PD. A population-based study of Stevens-Johnson Syndrome. Incidence and antecedent drug exposures. *Arch Dermatol* 1991;**127**:831-838.
- 7 Roujeau JC, Revuz J. Toxic epidermal necrolysis: an expanding field of knowledge. *J Am Acad Dermatol* 1994;**31**:301-302
- 8 Miyauchi H, Hosokawa H, Akaeda T, Iba H, Asada Y. T-cell subsets in drug-induced toxic epidermal necrolysis. Possible pathogenic mechanism induced by CD8-positive T cells. *Arch Dermatol* 1991;**127**:851-855
- 9 Villada G, Roujeau JC, Clerici T, Bourgault I, Revuz J. Immunopathology of toxic epidermal necrolysis: keratinocytes, HLA-

- DR expression, Langerhans cells, and mononuclear cells: an immunopathologic study of five cases. *Arch Dermatol* 1992;**123**:50-53
- 10 Correia O, Delgado L, Ramos JP, Resende C, Torrinha JA. Cutaneous T-cell recruitment in toxic epidermal necrolysis: further evidence of CD8+ lymphocyte involvement. *Arch Dermatol* 1993;**129**:466-468
 - 11 Wiener JS, Tucker JA, Walther PJ. Interleukin-2 induced dermatotoxicity resembling toxic epidermal necrolysis. *South Med J* 1992;**85**:656-659
 - 12 Roujeau JC, Huynh TN, Bracq C, Guillaume JC, Revuz J, Touraine R. Genetic susceptibility to toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol* 1987;**123**:1171-1173
 - 13 Shear NH, Spielberg SP, Grant DM, Tang BK, Kalow W. Differences in metabolism of sulfonamides predisposing to idiosyncratic toxicity. *Ann Intern Med* 1986;**105**:179-184
 - 14 Revuz J, Penso D, Roujeau JC, Guillaume JC, Payne CR, Wechsler J, Touraine R. Toxic epidermal necrolysis. Clinical findings and prognosis factors in 87 patients. *Arch Dermatol* 1987;**123**:1160-1165
 - 15 Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med* 1994;**331**:1272-1285
 - 16 Roujeau JC, Chosidow O, Saiag P, Guillaume JC. Toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome). *J Am Acad Dermatol* 1990;**23**:1039-58
 - 17 Ruiz-Maldonado R. Acute disseminated epidermal necrosis types 1, 2, and 3: Study of sixty cases. *J Am Acad Dermatol* 1985;**13**:623-635
 - 18 Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, Shear NH, Naldi L, Roujeau JC. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol* 1993;**129**:92-96
 - 19 Roujeau JC. The spectrum of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a clinical classification. *J Invest Dermatol* 1994;**102**:28S-30S
 - 20 Snyder RA, Elias PM. Toxic epidermal necrolysis and staphylococcal scalded syndrome. *Dermatol Clin* 1983;**1**:235-248
 - 21 Zambrano A, Mediero IG, López-Barrantes V. Síndromes de escaldaduras en la infancia. *An Esp Pediatr* 1985;**5**:66-72
 - 22 Hansen RC. Staphylococcal scalded skin syndrome, toxic shock syndrome and Kawasaki disease. *Pediatr Clin North Am* 1983;**30**:533-544
 - 23 Adzick NS, Kim SH, Bondoc CC, Quinby WC, Remensnyder JP. Management of toxic epidermal necrolysis in a pediatric burn center. *AJDC* 1985;**139**:499-502
 - 24 Zoltie N, Verlende P, O'Neill TJ, McKenzie AW. Lyell's syndrome on a burns unit. *Burns* 1994;**20**:368-370
 - 25 Halebian PH, Corder VJ, Madden MR, Finklestein JL, Shires GT. Improved burn center survival of patients with toxic epidermal necrolysis managed without corticosteroids. *Ann Surg* 1986;**204**:503-512
 - 26 Prendiville JS, Hebert AA, Greenwald MJ, Esterly NB. Management of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children. *J Pediatr* 1989;**115**:881-887.