

11237
201
85



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Hospital Infantil de México
"Dr. Federico Gómez"



NECROLISIS EPIDERMICA TOXICA.
MONOGRAFIA.

TESIS DE POSTGRADO
Que para obtener el título de
Especialista en Pediatría Médica
presenta

DRA. SILVIA LETICIA GRIS ESQUIVAR

Director de tesis: Dr. José D. Gombaa Marrulo



México, D. F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1988



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

DEFINICION	1
INGIDENCIA	2
ETIOLOGIA	3
PATOGENIA	6
PATOLOGIA	9
CUADRO CLINICO	10
DIAGNOSTICO	12
TRATAMIENTO	14
PRONOSTICO	17
BIBLIOGRAFIA	19

DEFINICION

La necrolisis epidérmica tóxica (NET) es un complejo sintomático caracterizado por una reacción severa de la piel con eritema diseminado, involucración erosiva de dos o más membranas, despegamiento de la epidermis semejando placas y síntomas constitucionales severos. Este desorden comparte características con el Eritema Multiforme y se considera -- que puede ser una expresión de este síndrome. (1)

Cada vez con mayor frecuencia logramos ver un incremento en la respuesta de la piel hacia diferentes estímulos, principalmente medicamentos. Estas reacciones son generalmente leves siendo las principales manifestaciones el prurito, exantema morbiliforme, urticaria y fotosensibilidad. Sin embargo, es posible encontrar reacciones más severas que ponen en peligro la vida, como es el caso de la NET. (2)

La historia de ingestión de medicamentos en un paciente que desarrolla NET es suficiente evidencia para catalogar a ésta como la forma de NET inducida por medicamentos o llamada también síndrome de ---- Lyell. (3)

INCIDENCIA

La NET es considerada como una entidad rara - pero su frecuencia puede ser sobre-estimada debido a la confusión diagnóstica en los casos leves e poco claros.

No se ha documentado predominio alguno en raza o sexo.

Típicamente ocurre en forma esporádica pero - existe un informe de presentación epidémica por el uso masivo de sulfonemidas para meningitis. (6)

ETIOLOGIA

Un gran número de factores etiológicos han sido invocados como causantes de NET. (4-11)

I. MEDICAMENTOS.

1. Antibióticos : Penicilina, ampicilina, -- sulfonamidas, nitramicina, isoniazida, estreptomycin, dapsona, tetraciclina, vancomicina, neomicina, - etnambutol.

2. Antiepilépticos : Fenitoina y carbamazepina.

3. Antiinflamatorios : Indometacina, benoxiprofeno, fenilbutazona, sulindac, isoxicam.

4. Miscelaneos : Barbitúricos, alopurinol, pirazolona, penicilamina, clorpromazina, quinina, - pentamidina, methotrexate, tiabendazol, fenoftaleina, ácido bórico.

II. INFECCIONES VIRALES.

1. Sarampión.
2. Varicela.
3. Herpes Zoeter.
4. Herpes Simple.
5. Poliomiélitis.

III. INFECCIONES BACTERIANAS.

1. E. coli.
2. Estreptococo
3. Difteria
4. Stafilococo.

IV. INFECCIONES MICOTICAS.

1. Aspergilosis.

V. VACUNAS.

1. Parotiditis.
2. Sarampión.
3. Poliomielitis.
4. Tétanos.
5. Difteria.

VI. NEOPLASIAS.

1. Linfomas.
2. Leucemias.

VII. BEBIDAS.

1. Agua quinada.

VIII. TOXINAS DEL MEDIO AMBIENTE.

1. Monóxido de carbono.
2. Fumigantes.

IX. TRASPLANTES.

1. Reacción de injerto contra huésped.

X. OTROS.

1. Radioterapia.
2. Quemadura.
3. Idiopática.

De todos los posibles factores etiológicos -- previamente mencionados destacan los medicamentos como la causa preponderante para el desarrollo de la NET, básicamente por el abuso en su utilización.

Entre 1972 y 1985, 87 pacientes con NET fueron admitidos a la unidad de cuidados intensivos del hospital Henri Mondor, en Francia. (12). El medicamento responsable de la NET fue determinado por criterios estandarizados. Solamente 3 pacientes no contaban con el antecedente de ingesta de medicamentos. Había pacientes que recibían un promedio de 4.4 medicamentos cada uno. La mayoría (81%) estaban recibiendo más de un medicamento. -- La determinación del medicamento fue posible en el 77% de los pacientes. El tiempo promedio de la primera administración y el inicio de la NET fue de 13.6 días.

PATOGENIA

Los eventos fisiopatológicos que conducen al desarrollo de la NET permanecen oscuros. Existe la idea de un mecanismo inmune en el desarrollo de ésta. (13)

En un modelo utilizando hamsters la NET se indujo por reacción de injerto contra huésped; esta reacción como era de esperarse fue producida por -- transferencia de células mononucleares pertenecientes al huésped injertado. La deficiencia de las células T supresoras observada en muchas condiciones, incluyendo reacciones de injerto contra huésped, ha sido sugerida como causante de NET. Sin embargo, aunque las reacciones de injerto contra huésped resultan en el establecimiento de lesiones dérmicas -- sugestivas de NET, aun no han sido por completo identificadas como iguales. La infiltración de -- neutrófilos tan abundante en la NET no se encuentra bien establecida en la reacción de injerto contra huésped. Además la inmunofluorescencia en piel -- que muestra depósitos lineares de IgG, IgM, IgA y -- C3 en la unión dermoepidérmica de la reacción de in jerto contra huésped, no ha sido observada en la NET.

En un paciente con NET asociada a medicamentos se encontraron anticuerpos séricos reaccionando contra la piel. Este apoya el concepto de citotoxicidad mediada por anticuerpos en la NET inducida por medicamentos.

Además de lo anteriormente citado, reacciones - de hipersensibilidad retardada que involucran mecanismos inmunes mediados por células han sido invocados - en la patogénesis de la NET. Esto ha sido apoyado por las pruebas in vitro de transformación linfocítica con altos índices de estimulación producidos por - la adición de las drogas involucradas en cuestión.

Se ha observado por microscopía electrónica las tres características morfológicas que siguen a la unión de antígeno-anticuerpo en la reacción de citotoxicidad mediada por células: a) presencia de linfocitos citotóxicos adyacentes a los queratinocitos necróticos dentro de la epidermis; b) fagocitosis del material necrótico por las células de Langerhans; c) presencia de un infiltrado de neutrófilos abundante tanto en -- asociación con los linfocitos citotóxicos en la capa - basal de la epidermis como en la capa superficial de - ésta y el estrato córneo.

Sorpresivamente se ha encontrado que la presencia de neutrófilos no fue una característica en todos los casos de NET inducida por medicamentos. Esto podría explicarse porque no es un requisito el que el an ticuerpo que se une a la superficie de la célula blanco (queratinocito basal) llegue a fijar complemento. La necrosis de la célula blanco producida por el linfocito asesino es dependiente de la unión del anticuer

pe con dicha célula por lo tanto no es sorprendente que en ausencia de C5a, un potente agente quimotáctico para neutrófilos exista una ausencia de este infiltrado celular. (14-15).

Apoyando la idea de un mecanismo inmunológico -- en la NET se han practicado estudios de HLA en pacientes que han sobrevivido a este padecimiento.

Se observó un incremento significativo en pacientes con HLA B12; éste ya había sido informado en asociación con complicaciones oculares del síndrome -- de Stevens-Johnson. Cuando los pacientes fueron estudiados de acuerdo al medicamento involucrado en la NET se encontraron otros fenotipos HLA asociados con HLA B12 y que variaban de acuerdo a cada grupo de medicamentos involucrados. Los casos relacionados a sulfenamidas se asociaron a A29, B12 y DR7, mientras que los casos relacionados con oxican se asociaron a A2 y B12. Estos resultados sugieren que existe un antecedente genético fuertemente relacionado con el complejo mayor de histocompatibilidad en la patogénesis de la NET. (16-18)

PATOLOGIA

Las lesiones tempranas muestran vacuolización de las células basales y necrosis de las células epidermicas de la capa basal con poca o ninguna infiltración inflamatoria en la dermis. Posteriormente la epidermis exhibe necrosis eosinofílica y formación de cuerpos coloides. La mayoría de estas células necróticas permanecen en contacto con una célula mononuclear dando la apariencia de necrosis celular satélite.

En secciones teñidas con diamino benzidina y -- peróxido de hidrógeno todas las células mononucleares vistas dentro de la epidermis muestran gránulos oscuros (negros o verdes PAS +).

Los vasos de la dermis muestran edema sin signos de necrosis o vasculitis. Con microscopía electrónica se observa daño celular extenso de las células de la membrana basal y capa espinosa inferior.
(6, 19)

CUADRO CLINICO

El comienzo de la NET es agudo generalmente - aunque en muchos casos puede existir una etapa - prodrómica caracterizada por enrojecimiento de quemadura en las conjuntivas, molestias inespecíficas en la piel, fiebre, malestar general y artralgias. Este periodo puede durar de unas cuantas horas hasta 1 ó 2 días, posterior a los cuales - aparece un exantema morbiliforme predominantemente en la cara y extremidades que rápidamente se vuelve confluyente llegando a presentarse un eritema difuso diseminado. Esta fase es conocida como fase eruptiva. Este eritema puede presentar un halo blanquecino semejante al eritema multiforme. Antes de alcanzar confluencia puede -- ocurrir vesiculización dentro de las lesiones maculares. La confluencia de las vesiculares conducen a la formación de una bula grande y flácida de contornos irregulares que muestran una fácil - ruptura en los puntos de presión resultando en la producción de zonas denudadas en dichos sitios -- (espalda, hombros, cara, etc). El signo de --- Nikolaky es positivo sólo en las áreas eritematosas. La involucración masiva puede conducir a - pérdida de la epidermis de más del 50% de la superficie corporal.

En un estudio amplio se encontró que existe un

promedio de afectación de la superficie corporal -
de un 37%. (20)

Como regla general, las mucosas se encuentran
severamente afectadas: labios, mucosa oral, con-
juntivas, genitales, región anal. Muestran erite-
ma difuso, vesiculización y erosiones diseminadas.

Las uñas pueden estar involucradas y las pes-
tañas y cejas suelen caerse junto con la epidermis
de los párpados.

Los signos sistémicos incluyen fiebre alta, -
leucocitosis, incremento de transaminasas, albumi-
nuria, desequilibrio hidroelectrolítico, edema pul-
monar, choque e insuficiencia renal. Puede ha-
ber involucración del tracto gastrointestinal y --
respiratorio resultando en traqueítis, bronconeu-
monía y hemorragia gastrointestinal. (6)

**DIAGNOSTICO
Y
DIAGNOSTICO DIFERENCIAL**

En los casos típicos el diagnóstico no presenta - dificultades. Sin embargo, antes de la etapa de -- confluencia y vesiculización es posible que sea di-- ficil diferenciar la NET de otras entidades (con erup-- ciones morbiliformes principalmente). Una vez que el estado crítico ha sido alcanzado existen 3 enti-- dades en las que el diagnóstico diferencial puede - resultar complicado:

1. ERITEMA MULTIFORME. Para algunos autores el eritema multiforme constituye casi una fase en la -- NET. Sin embargo, existen algunos argumentos en -- contra de esta premisa:

- a) algunos agentes etiológicos de la NET no se encuentran relacionados con el eritema multiforme y vi cerversa.
- b) la ausencia de respuesta inflamatoria dérmica en la NET.

Los argumentos que favorecen la similitud de estas entidades son:

- a) que ambos se encuentran frecuentemente relacionados a medicamentos y procesos infecciosos.
- b) la presencia de lesiones anatomopatológicas similares en los dos padecimientos.
- c) la aparente evolución de algunos casos de eritema multiforme hacia NET
- d) la presencia de lesiones en blanco de tire en algunos casos de NET.

2. SINDROME DE PIEL ESCALDADA. Causado por -
estafilococo. Existen múltiples características
clínicas que ayudan al diagnóstico (6):

ANTECEDENTE	NET	SPE
Historia	Ingesta de medicamentos	Sin importancia
Historia Familiar	No contribuye	Algunos miembros con impétigo.
Epidemiología	Caso esporá- dico	Puede ser epidé- mico.
Edad	Adultos	Menores de 5 años
Exantema	Generalizado	Distribución tí- pica
Nikolsky	Positivo en lesión	Positivo en piel sana
Membranas	Muy afectadas	No contribuye
Curso	Subagudo	Breve (3-4 días)
Mortalidad	Alta (25-50%)	Muy baja

3. QUEMADURAS. Principalmente con aquellas de se-
gundo grado. Muestran también formación de flictenas.

TRATAMIENTO

Como se ha mencionado previamente en este padecimiento llegan a existir zonas de denudación (necrosis) muy amplias que en ocasiones alcanzan hasta un 50% de la superficie corporal. Este llega a tener importancia capital para estos pacientes motivo por el cual se ha preconizado el manejo de estos padecimientos en un centro especializado para quemados.

La muerte en los niños con NET severa no es simplemente el resultado de la epidermiolisis sino más bien una manifestación de las consecuencias metabólicas e infecciosas de una herida grande y "expuesta".

Debido a que la fase activa de granulación puede continuar tanto como por dos a tres semanas, los requerimientos de altos volúmenes de coloides y cristaloideos son necesarios.

La infección se previene mejor con una cuidadosa limpieza de heridas (quirúrgica si es necesario) y desbridamiento si lo amerita. Para todo lo anterior, debe existir un equipo de enfermería bien entrenado.

Después del manejo inicial, los cuidados importantes del pacientes con NET involucran re-epitelización y lucha contra la sepsis.

La infección puede presentarse como una infección cutánea mínima hasta la septicemia fatal siendo gérme-

nes frecuentemente involucrados el estafilococo y las pseudomonas.

La utilización de antibióticos profilácticos se encuentra en controversia. Existen trabajos en que básicamente se utilizaron con infección bien documentada o en casos de fiebre con o sin neutropenia. (22)

El grado de apoyo nutricional necesario para controlar el grave balance de nitrógeno negativo debe evaluarse en cada paciente. La alimentación parenteral puede llegar a ser necesaria.

Es posible dada la semejanza con el paciente quemado (2º grado) que el dolor sea un sintoma importante llegándose a requerir la utilización de narcóticos parenterales.

La utilización de esteroides en estos pacientes continúa siendo muy controvertida, básicamente porque producen retardo en la cicatrización e incremento en la susceptibilidad a la infección. La utilización de esteroides está dada por la posible involucración de la hipersensibilidad retardada en la patogenia de este padecimiento, sin embargo, se han reportado complicaciones y menor sobrevida en pacientes manejados con esteroides, con mayor incidencia de erosi3n y ulceraci3n del tracto gastrointestinal. (23)

En caso de ser aceptado el uso de esteroides es-

tos deben ser administrados en forma temprana a altas dosis debiendo ser mantenidos a estas dosis hasta la casi cicatrización de las lesiones siendo después -- suspendidos en forma paulatina. (6)

**CURSO
Y
PRONOSTICO**

La recuperación es lenta y las recurrencias - pueden existir en ocasiones siendo frecuentes. La re-epitelización puede ser lenta y en ocasiones con tendencia a la cicatrización. Las secuelas secundarias a ésta incluyen: sinblefaron, entropia, ectropia, triquiasis, opacidades corneales, alopecias, anoniquia. (24)

Otras complicaciones graves incluyen, como ya se comentó, la involucración de mucosas del tracto gastrointestinal y respiratorio. Las erosiones en dichos sitios contribuyen al mal pronóstico y -- muestran un patrón microscópico similar a las lesiones en piel. (25)

Puede haber también complicaciones renales que incluyen: necrosis tubular aguda y glomerulonefritis membranosa.

La mortalidad varía entre el 25 y 50%. La primera causa de muerte la constituye la infección, en muchas ocasiones Estafilococo aureus y Pseudomonas aeruginosa son los causantes de ésta.

Los factores de mal pronóstico son: edad (ambos extremos), extensión de necrólisis, la naturaleza -- idiopática de la enfermedad, la ingesta de varios medicamentos, la elevación de azoados y de glicemia, neutropenia, linfopenia y trombocitopenia.

De todos los factores antes mencionados, tres - de ellos son de capital importancia guardando mayor relación con la mortalidad del padecimiento: edad, extensión de la necrólisis y niveles séricos altos de urea. (20)

BIBLIOGRAFIA

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

. 19 .

- (1). Edlich RF: Toxic epidermal necrolysis. --
COMPR THER 1986; 12(5): 43-9.
- (2) Roujeau JC: Clinical aspects of skin reactions
to NSAIDs. SCAND J RHEUMATOL 1987; 65: 131-4.
- (3) Hurwitz R: DERMATOLOGIA PEDIATRICA 1985 --
Edit Interamericana. pp 877-904
- (4) Handsfield Jones: Toxic epidermal necrolysis
complicating a burn: a case report: BURNS INCL
THERM 1987; 13 (4): 318-321.
- (5) Ikede N: A fatal case of sulindac-induced --
Lyell's syndrome. Z RECHTSMED 1987; 98 (2):
141-6.
- (6) Fitzpatrick, TH: DERMATOLOGY IN GENERAL MEDICINE
1987; 3a edición. Edit Mc Graw Hill. pp 1316-34.
- (7) Bourlon A: Lyell's syndrome induced by vectren.
DERMATOLOGICA 1986; 172 (5): 280-83.
- (8) Durst UR: Toxic epidermal necrolysis (Lyell ---
syndrome) SCHEIZ MED WACHENSCHR 1986; 116(21):
713-20.
- (9) Leung AL: Toxic epidermal necrolysis associated
with isoxicam. LANCET 1985; p 499

- (10) Flackett ML: Fetal epidermal necrolysis associated with maternal use of heparin. JAMA 1985; 253 (2): 201
- (11) Wright KW. Toxic epidermal necrolysis associated with streptococcal septicemia. --- BRITISH MED JOUR 1985; 291: 312-13.
- (12) Guillgane JC. The culprit drugs in 87 cases of toxic epidermal necrolysis (Lyell's ---- Syndrome) ARCH DERMATOLG 1987; 123 (9): -- 1160-5
- (13) Guizzi M. Toxic epidermal necrolysis and -- immunologic disorders. PEDIATR MED CHR 1986 8 (5): 697-700.
- (14) Hensen EV: Drug dependant binding of circulation antibodies in drug induced toxic epidermal necrolysis. LANCET 1981; (2): 8238
- (15) Heng CY: Drug induced toxic epidermal necrolysis BRITISH JOURN OF DERM 1985; 113: 597-600
- (16) Roujeau JC: Genetic susceptibility to toxic -- epidermal necrolysis. ARCH DERMATOLOG 1987 ; 123 (9): 1171-3.
- (17) Roujeau JC: HLA phenotypes and bullous cutaneous reactions to drugs. TISSUE ANTIGENS 1986; 28 (4): 251-4.

- (18) Geema J: Haematological disturbances and -
immune mechanisms in toxic epidermal necrolysis
BRITISH JOURN DERM 1986; 114: 355-9.
- (19) Roujeau JC: Involvement of macrophages in the
patology of toxic epidermal necrolysis. BRITISH
JOURN OF DERM 1985; 113: 425-30.
- (20) Revuz J. Toxic epidermal necrolysis. Clinical
findings and prognosis factors in 87 patients.
ARCH DERMATOLOG 1987; 123 (9): 1160-5
- (21) Heinhach DW: Toxic epidermal necrolysis. A -
step forward in treatment. JAMA 1987; 258 --
(14): 1894.
- (22) Adzick NS: Management of toxic epidermal ---
necrolysis in a pediatric burn center. AJDC -
1985; 139: 499-502.
- (23) Halekian PH: Improved burn center survival of
patients with toxic epidermal necrolysis managed
without corticosteroids. ANN SURG 1986; 204
(5): 503-12.
- (24) De Felice GP: Long-term complications of toxic
epidermal necrolysis (Lyell's syndrome). OPHTHAL-
MOLOGICA 1987; 195 (1): 1-6.

- (25) Roupe G: Toxic epidermal necrolysis with -
extensive mucosal erosions of the gastroin-
testinal and respiratory tracts. INT ARCH
ALLERGY APPL IMMUNOL 1986; 80 (2): 145-151
- (26) Fudenber H. INMUNOLOGIA CLINICA. 1982 --
3a edición México. El Manual Moderno. 768-9.
- (27) Sluysmans T: Acute epidermal necrolysis or
Lyell's syndrome. EUR J PEDIATR 1987; 146
(2): 199-200.