

# Necrólisis epidérmica tóxica en paciente infectado por virus de inmunodeficiencia humana

## *Toxic epidermal necrolysis in patient infected with human immunodeficiency virus*

Edinson Enrique Escalante Gómez\*

Juan David Oliva Martínez\*

Elicerio Antonio Páez Martínez\*

### Resumen

La necrólisis epidérmica tóxica es un trastorno multifactorial, en el cual interactúan infecciones virales, medicamentosas y cierta susceptibilidad genética que se traduce en reacciones cutáneas adversas. Con este artículo se expone un caso de esta poco común entidad, la cual tiene un alto índice de morbimortalidad y secuelas. Se trata de un varón de 32 años, con antecedentes de síndrome convulsivo tratado con fenobarbital y fenitoína y con coinfección por virus de inmunodeficiencia humana de diagnóstico reciente pero sin seguimiento ni tratamiento, quien luego de consumir durante 12 días ciprofloxacino por fiebre elevada, presenta lesiones vesiculosas de fondo eritematoso, confluentes hasta formar flictenas en pared anterior tórax, de contenido seroso y con desprendimiento de la epidermis al ejercer suave presión sobre la piel afectada dejando áreas húmedas y rojas, con signo de Nikolsky positivo. La extensión de las lesiones compromete el 91% de su superficie corporal total, acompañada de prurito de moderada intensidad. Durante la estancia hospitalaria se realiza manejo terapéutico con ciclosporina A e inmunoglobulina G específica humana, cubrimiento antibiótico y antimicótico, con evolución satisfactoria del estado hemodinámico del paciente y las lesiones en piel. [Escalante E, Oliva J, Páez E. *Necrólisis epidérmica tóxica en paciente infectado por virus de inmunodeficiencia humana. MedUNAB 2012; 15:68-72*].

**Palabras claves:** Necrólisis epidérmica tóxica, VIH, Fisiopatología, Reacciones cutáneas.

### Introducción

La necrólisis epidérmica tóxica (NET) es una entidad poco frecuente, en la cual se presenta una reacción adversa cutánea a una gran variedad de medicamentos, con elevada morbimortalidad. Puede afectar a pacientes de cualquier edad, raza o sexo, con una incidencia anual de 0,4 a 1,2 casos por 1 millón de personas/año.<sup>1-2</sup>

### Summary

Toxic epidermal necrolysis is a multifactorial condition (viral infections, drug interactions, and genetics) generated by susceptibility to adverse reactions. In this paper we present a case of this rare disease, which has a high morbidity and mortality rate and sequelae. He is a 32 year-old male with a history of convulsive syndrome treated with phenobarbital and phenytoin, and untreated human immunodeficiency virus infection recently diagnosed. The patient was taking ciprofloxacin during 12 days by high fever, after that he presents confluent erythematous vesicles that form blisters on the anterior thorax with a positive Nikolsky sign. The extension of the injuries compromises 91% of their total body surface. While the patient was in hospital he was on a treatment with cyclosporin A and immunoglobulin G specific human, antibiotic and antifungal. It showed a satisfactory evolution of the patient's hemodynamic status and skin lesions. [Escalante E, Oliva J, Páez E. *Toxic epidermal necrolysis in patient infected with human immunodeficiency virus. MedUNAB 2012; 15:68-72*].

**Keys word:** Toxic epidermal necrolysis, HIV, Physiopathology, Skin reactions.

La etiología de la NET se ha atribuido en su mayoría al uso de medicamentos, anticonvulsivantes (fenitoína, carbamazepina), antibióticos (quinolonas, sulfonamidas) otros como nevirapina, alopurinol, lamotrigina u oxicanes.<sup>3-5</sup> Es importante resaltar que existen causas alternativas que pueden desencadenar este fenómeno, dentro las cuales se destacan las de tipo infeccioso, como la coinfección con el virus de inmunodeficiencia humana el cual aumenta el

\* Estudiante, Programa de Medicina, Universidad del Magdalena, Cartagena, Colombia.

**Correspondencia:** Sr. Escalante Gómez, calle 14ª #19-51, Barrio Coquivacoa, Riohacha, La Guajira. E-mail: edinsonesca@hotmail.com

Artículo recibido: 14 de Mayo de 2012; aceptado: 19 de junio de 2012.

riesgo de desarrollar necrólisis epidérmica tóxica 1.000 veces más en comparación con la población general;<sup>2, 6</sup> también se asocian las producidas por el virus del herpes simple, algunas especies de *Mycoplasma* y la vacuna de la parotiditis.<sup>1</sup> El éxito del tratamiento depende del reconocimiento temprano de la enfermedad, así como la identificación, el retiro oportuno de las drogas desencadenantes y el manejo pertinente de las infecciones precipitantes.<sup>7, 8</sup> El objetivo del presente artículo es dar a conocer una enfermedad poco común en el ámbito médico, que permita a los profesionales de la salud, el reconocimiento rápido de esta patología, la identificación del posible agente causal y el inicio oportuno de una terapéutica adecuada, debido a su alto índice de morbimortalidad y secuelas.

Se documenta el caso de paciente masculino de 32 años, que asiste al servicio de urgencias con cuadro clínico caracterizado por fiebre elevada, lesiones vesiculosas de fondo eritematoso, confluentes, con ampollas en la pared anterior tórax de contenido seroso y Nikolsky positivo, lesiones que comprometen el 91% de su superficie corporal, y con antecedente de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana de diagnóstico reciente.

## Caso clínico

Paciente masculino de 32 años, natural, residente y procedente de Barrancabermeja (Santander), con antecedentes de síndrome convulsivo, tipo convulsiones tónico clónicas generalizadas desde los 4 años, quien se encuentra bajo tratamiento con fenobarbital y fenitoína, el cual es diagnosticado como VIH positivo, con confirmación por prueba de Western Blot, en Noviembre de 2011, sin manejo antirretroviral, ni control de carga viral, recuento de Cd3, o de CD4. Ingresa al servicio de urgencias por clínica de 8 días de evolución caracterizado por presentar lesiones vesiculosas de fondo eritematoso, confluentes, dolorosas, pruriginosas, acompañadas de malestar general, astenia, adinamia, anorexia, disnea de grandes esfuerzos, fiebre, con pico más alto de 40 °C; además, refiere uso de ciprofloxacino durante 7 días, automedicado por lesiones en mucosa oral, hasta 12 días anteriores a la aparición de las lesiones.

Al examen físico de ingreso se observa un paciente con compromiso de su estado general, taquicárdico, afebril, sin dificultad respiratoria, consiente, alerta, tranquilo, sin signos de focalización, Glasgow 15/15, en quien se observa gran compromiso de la superficie corporal total, aproximadamente del 91%, con múltiples lesiones versículo ampollas, dolorosas, de base eritematosa, confluentes, de predominio en los miembros superiores y tórax. Tiene flictenas en la pared anterior del tórax, en un área de 18 por 14 cms, la mayor de las flictenas con una extensión de 8 por 6 cms, de contenido seroso (figura 1). Además, mucosa oral seca, placas blanquecinas tipo Muggen en paladar duro,



**Figura 1.** Imagen correspondiente al ingreso hospitalario. Se observan múltiples lesiones versículo-ampollosas y flictenas en la pared anterior del tórax.

ruidos cardiacos rítmicos, sin soplos, murmullo vesicular conservado sin ruidos agregados; abdomen blando, depresible y sin visceromegalias.

Se toman exámenes que arrojan los siguientes resultados: Creatinina 0.93 mg/dL, BUN 7,24 mg/dL, hemoglobina 14,9 g/dL, hematocrito 47,4%, leucocitos 7.300 por mm<sup>3</sup>, segmentados 66%, linfocitos 28%, monocitos 3%, eosinófilos 2%, plaquetas 354.000 por mm<sup>3</sup>, calcio iónico 4,62 mg/dL, cloruro 96.6 mmol/L, potasio 3.02 mmol/L, sodio 138.8 mmol/L, velocidad de sedimentación globular 0 hh en una hora. Todos se encuentran dentro del rango de la normalidad, junto con radiografía de tórax. Teniendo en cuenta criterios clínicos y semiológicos de las lesiones en piel se realiza impresión diagnóstica inicial de necrólisis epidérmica tóxica. Se inició manejo con hidratación endovenosa, acetaminofén, fluconazol por lesiones candidiásicas en la cavidad oral, ceftriaxona, fenobarbital y fenitoína por el antecedente de epilepsia.

En las primeras 24 horas postingreso, el paciente se encuentra en regulares condiciones generales, álgico, de apariencia tóxica con aumento de las lesiones vesiculosas, flictenas con secreción serosa, no purulenta, algunas confluentes, extendiéndose el compromiso de la piel hasta en un 94% de la superficie corporal total.

A las 48 horas de evolución presenta dolor a la movilización de párpados y a la apertura ocular, compromiso de mucosas dadas por úlceras en el paladar blando, mucosa de los carrillos del lado derecho, secreción purulenta en comisuras labiales, acompañado de disfagia, flictenas de contenido seroso en tórax anterior, con Nikolsky positivo en las extremidades, por lo cual se inicia manejo con inmunoglobulina G a 1 gr/kg de peso en infusión por 4 horas/ durante 3 días.

En su 5° y 6° día de estancia hospitalaria presenta mejoría parcial de las lesiones en piel, con ampollas en miembros con secreción serosa, y esfacelación de la epidermis de un



**Figura 2.** Lesiones en el quinto día de estancia hospitalaria. Esfascelación en línea media de tórax posterior, cubierta con gasas vaselinadas.

área de 8 por 3 cms, en la región lateral de hemitórax izquierdo a nivel de la decima costilla, y un área de esfascelación de aproximadamente de 25 por 20 cms a nivel de línea media del tórax posterior, cubierta con gasas vaselinadas (figuras 2 y 3).

Es valorado por el servicio de dermatología, quienes con base a la extensa área de piel desprendida dado por la formación de vesículas, ampollas, áreas de esfascelación y Nikolsky positivo, consideran que por criterios clínicos él paciente cursa con NET, y no es necesaria la realización de una biopsia. A la vez, recomiendan iniciar manejo con ciclosporina A, a dosis de 3 mg/kg-día (200 mg/día) durante 5 días, previa realización de pruebas de función renal, en la cual se obtuvieron valores en rango de normalidad



**Figura 3.** Lesiones en el quinto día de estancia hospitalaria. Área de epidermis desnuda en región lateral de hemitórax izquierdo a nivel de la décima costilla.

(creatinina 0.85 mg/dL, BUN 5.98 mg/dL), por lo cual se realiza esquema con el anterior inmunosupresor.

A los 15 días de estancia hospitalaria, el paciente presenta evolución clínica adecuada, con mejoría de las lesiones en la piel, sin focos infecciosos, con máculas eritematosas, las cuales no desaparecen a la digito presión, acompañado de costras hiperpigmentadas en miembros superiores, no se observan áreas cruentas, ni esfascelaciones en piel (figura 4).

Se realizan exámenes de control con resultados en rango de la normalidad, a la vez se cumple esquema con ciclosporina A, planteado por dermatología, por lo cual se da alta hospitalaria con valoración de resultados de carga viral, recuento de CD3, CD4, manejo, y seguimiento ambulatorio.



**Figura 4.** Día 15 de estancia hospitalaria, alta por el servicio. Se evidencian máculas eritematosas, sin áreas de esfascelación.

## Discusión

La necrólisis epidérmica tóxica fue descrita por el dermatólogo escocés Alan Lyell quien reportó una serie de casos con una reacción mucocutánea de progresión rápida, consistente en eritema, ampollas y necrosis extensa de la piel.<sup>2</sup> Actualmente se conoce como una dermatosis habitualmente generalizada, cuyos primeros sitios de afectación son en la región esternal del tronco, la cara, el cuello, las extremidades, e inclusive, las palmas y las plantas. Las lesiones característicamente son manchas eritematosas que evolucionan en horas, a la formación de lesiones purpúricas, ampollas, erosiones en la piel y mucosas. También pueden aparecer grandes ampollas de contenido claro o hemorrágico, que se rompen produciendo amplias áreas desnudas. El dolor puede ser

leve o severo sobre las zonas lesionadas, la suave tracción de la piel es suficiente para producir en su máxima expresión lesiones.<sup>9</sup>

El síndrome de Stevens Johnson (SSJ) y la NET pertenecen al mismo espectro de enfermedad, dada por la apoptosis de queratinocitos como una reacción adversa a fármacos, diferenciándose principalmente por el porcentaje de compromiso de la superficie corporal. Por lo que Bastuji-Garin y cols condujeron un estudio en 1993 en el que definieron ciertos criterios para la clasificación de ambas enfermedades, y como factor pronóstico, determinando como SSJ los casos con un compromiso epidérmico menor del 10 % de superficie corporal total (SCT) afectada y como NET los casos con más del 30 % de SCT afectada. Los casos entre el 10 y el 30 % de SCT afectada se establecerían como una superposición de ambas patologías.<sup>10</sup>

Esta entidad tiene una alta mortalidad, la cual no solo va a depender de la extensión del área de superficie corporal comprometida, sino también de otros factores. En la escala SCORTEN, desarrollado por Basutji-Garin y cols, se tienen en cuenta parámetros clínico-biológicos, dentro de los cuales se mencionan, la edad del paciente mayor de 40 años, área de superficie corporal afectada mayor del 10%, frecuencia cardíaca mayor de 120 latidos/minuto, presencia de neoplasias malignas, BUN mayor 40 mg/dl, glicemia mayor de 250 mg/dL y bicarbonato menor de 20 mEq/L. Donde la probabilidad de muerte es de 3,2% cuando está presente solo un factor de riesgo, pero se eleva a 90% cuando cinco o más factores están presentes al momento de la hospitalización.<sup>11-13</sup> De acuerdo a lo anterior el riesgo de muerte para el paciente fue del 12%, debido a que cumplía con dos factores de riesgo.

La fisiopatología propuesta en la aparición del cuadro secundario al uso de fármacos, sugiere que los metabolitos activos de los medicamentos que desencadenan la NET, se comportan como haptenos unidos a proteínas en las membranas de las células epidérmicas e inducen una toxicidad directa, mediada por linfocitos T CD8, siendo el complejo mayor de histocompatibilidad quien induce su expansión clonal. Esto genera así una necrosis celular directa con activación y amplificación de receptores de muerte tipo FAS produciendo la apoptosis de los queratinocitos.<sup>14-15</sup>

Dentro del espectro de fármacos que provocan este tipo de reacciones se encuentran los antibióticos tipo quinolonas, a los que se les ha relacionado en la aparición de lesiones tipo NET hasta en un 33%.<sup>16-17</sup> En el caso aquí expuesto, la causa fue atribuida al ciprofloxacino, debido a la aparición de las lesiones en piel 12 días posteriores a la ingesta del mismo. Existen reportes donde se relacionan la administración de ciprofloxacino en la aparición de lesiones versículo ampollosas compatibles con NET. complicación rara, pero muy grave del tratamiento con este antibiótico.<sup>18-20</sup> Es de contrastar, que a pesar que en la literatura médica se resalta a

los fármacos anticonvulsivantes, como los desencadenantes de más alta prevalencia en la aparición de necrólisis epidérmica tóxica,<sup>21</sup> en este paciente se mantuvo la terapéutica con estos últimos después de la aparición de las lesiones en piel, con recuperación satisfactoria de las mismas, por lo que se descarta que hayan sido los anticonvulsivantes, la causa que provocara la reacción en este paciente.

El manejo integral de esta patología requiere una agresiva hidratación y una oportuna reposición de electrolitos, ya que debido a la pérdida de función de barrera de la piel, estos pacientes se comportan como un “gran quemado”, requieren cuidados locales, cubrimiento antibiótico para evitar una posible infección de las áreas expuestas, además de manejo con inmunoglobulina humana endovenosa.<sup>22</sup> También se recomienda el uso de ciclosporina A, pero dado que existe el temor de incrementar el riesgo de aparición de procesos infecciosos y sepsis, su uso es controvertido.<sup>23</sup> En este paciente donde el compromiso cutáneo alcanzaba el 91% de la superficie corporal total, se utilizó este fármaco, sin la ocurrencia de los efectos adversos anteriormente descritos.

El caso expuesto, muestra el curso clínico de esta patología poco frecuente, en un paciente con importantes factores de riesgos desencadenantes, (farmacológicos e infecciosos) y extensa afectación de la piel y mucosas, quien evoluciona favorablemente de las características clínicas iniciales en dos semanas. Todo esto relacionado con un oportuno diagnóstico, reconocimiento del agente desencadenante, profilaxis antibiótica utilizando antimicrobianos diferentes a las quinolonas, y manejo farmacológico específico.

Es importante tener en cuenta en pacientes con reacciones adversas a medicamentos, realizar una adecuada anamnesis, enfocándose en la cronología de la aparición de las lesiones, los antecedentes principalmente farmacológicos, y la cuantificación de la extensión del compromiso epidérmico-dérmico. Enfatizando que el tratamiento debe ser recibido en unidades de cuidados intensivos o pabellón de quemados.

## Referencias

1. Roujeau J, Kelly J, Naldi L, Rzany B. Medication use and the risk of Stevens–Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *NEJM* 1995;333:1600-7.
2. Hernández C, Restrepo R, Mejía M. Síndrome de Stevens–Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. *Rev Asoc Colomb Dermatol* 2011;19: 67-75.
3. Murata J, Abe R. Soluble Fas ligand: Is it a critical mediator of toxic epidermal necrolysis and Stevens–Johnson Syndrome. *J Invest Dermatol* 2007; 127:744–5.
4. Mandal B, Steward M, Singh S. Ciprofloxacin-induced toxic epidermal necrolysis (TEN) in a nonagerian: a case report. *Age Ageing* 2004; 33:405–6.

5. Islam A, Rahman M. Levofloxacin-induced fatal toxic epidermal necrolysis. *Ann Pharmacother* 2005; 39:1136-7.
6. Whorl S, Loewe R, Pickl WF, Stingl G, Wagner SN. EMPACT syndrome. *Dtsch Dermatol Ges* 2005; 3:39-43.
7. Pasricha JS. Corticosteroids in toxic epidermal necrolysis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2008; 74:493; author reply: 493-5.
8. Ho HHF. Diagnosis and management of Stevens Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Social Hyg Serv* 2008; 10:10.
9. French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens Johnson: our current understanding. *Allergol Int* 2006; 55:9-16.
10. 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.
11. Trent J, Kirsner R, Romanelli P, Kerdel F. Analysis of intravenous immunoglobulin for the treatment of toxic epidermal necrolysis using SCORTEN: The University of Miami Experience. *Arch Dermatol* 2003; 139:39.
12. Bastuji S, Fouchard N, Bertocchi M, Roujeau J, Revuz J, Wolkenstein P. SCORTEN: A severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2000; 115:149-53.
13. Vaishampayan S, Das A, Verma R. SCORTEN: Does it need modification? *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2008; 74:35-7.
14. Fritsch PO, Ruiz-Maldonado R. Stevens-Johnson Syndrome-Toxic epidermal necrolysis. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. New York: McGraw-Hill; 5 ed, vol 1, 1999:644-54.
15. Nassif A, Bensussan A, Dorothee G et al. Drug specific cytotoxic T-cells in the skin lesions of a patient with toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2002; 118: 728-33.
16. Nori, S. Nebesio, C. Brashear, R. Travers, J. Moxifloxacin-associated drug hypersensitivity syndrome with toxic epidermal necrolysis and fulminant hepatic failure. *Arch Dermatol* 2004; 140:1537-8.
17. Wan LT, Shiu MP. Levofloxacin-induced toxic epidermal necrolysis treated with intravenous immunoglobulin. *Ann Acad Med Singapore* 2010; 39:660-1.
18. Livasy CA, Kaplan AM. Ciprofloxacin-induced toxic epidermal necrolysis: a case report. *Dermatology* 1997; 195:173-5.
19. Moshfeghi M, Mandler HD. Ciprofloxacin induced toxic epidermal necrolysis. *Ann Pharmacol Therapy* 1993; 27:1467-9.
20. Jongen- lavrencic M, Schneeberger PM, Van Der Hoeven JG. Ciprofloxacin-induced toxic epidermal necrolysis in a patient with systemic lupus erythematosus. Case report. *Infection* 2003; 6: 428-9.
21. Sharma VK, Sethuraman G, Minz A. Stevens Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis and SJS-TEN overlap: a retrospective study of causative drugs and clinical outcome. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2008; 74:238-40.
22. Fernández M, Ruiz Y, Rodríguez J. Toxic epidermal necrolysis, an unusual adverse effect of Capecitabine. *Cancer Therapy* 2008; 6:271-4.
23. Molgó M, Carreño N, Hoyos-Bachiloglu R, Andresen M, González S. Uso de inmunoglobulina humana endovenosa en pacientes con necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de sobreposición Stevens Johnson necrólisis tóxica epidérmica. *Rev Méd Chile* 2009; 137:383-9.