



NOTA CLÍNICA

Tratamiento de necrólisis epidérmica tóxica con ciclosporina A

A. Fernández Carmona^{a,*}, A. Díaz Redondo^b, L. Olivencia Peña^a,
A. Garzón Gómez^c, J. Carlos Frías Pareja^a y J.L. Ballesteros Martínez^a

^a Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España

^b Servicio de Cuidados Críticos y Urgencias, Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España

^c Servicio de Anestesiología y Reanimación, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España

Recibido el 28 de julio de 2010; aceptado el 24 de septiembre de 2010

PALABRAS CLAVE

Necrólisis epidérmica tóxica;
Ciclosporina A;
Tratamiento

KEYWORDS

Epidermal necrolysis;
toxic;
Cyclosporin;
Treatment

Resumen El síndrome de Lyell o necrólisis epidérmica tóxica (NET) es una toxicodermia extremadamente grave e infrecuente; se caracteriza por la necrosis y el posterior desprendimiento de la epidermis en grandes áreas cutáneas tras una reacción idiosincrásica a un fármaco. Los pacientes que la padecen presentan idénticas complicaciones fisiopatológicas que los grandes quemados.

Tradicionalmente se ha tratado con inmunomoduladores como los corticoides, inmunoglobulinas, ciclofosfamida, talidomida o plasmaféresis, obteniéndose una respuesta variable y en algunos casos contradictoria.

Desde finales de los años noventa, se ha ensayado en series limitadas la ciclosporina A como inmunomodulador único en pacientes con NET, mejorando resultados en términos de supervivencia respecto a estudios con otros fármacos.

En este artículo se presentan 3 casos consecutivos de NET tratados con ciclosporina A.

© 2010 Elsevier España, S.L. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

Toxic epidermal necrolysis treated with cyclosporin A

Abstract Lyell's syndrome or toxic epidermal necrolysis (TEN) is an extremely rare and dangerous severe skin disorder characterized by a high proportion of cutaneous lesions leading to necrosis and subsequent shedding of the epidermis over large areas of skin after an idiosyncratic reaction triggered by a drug. The patients who suffer it pathophysiologically have similar complications to those seen in major burns.

TEN traditionally has been treated with immunomodulators such as glucocorticoids, intravenous gammaglobulin, cyclophosphamide, thalidomide or plasmapheresis. A variable, and sometimes contradictory response, has been obtained in some series.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: afernandezcarmona@hotmail.com (A.F. Carmona).

Cyclosporin A has been tested as a single immunomodulator in patients with TEN since the end of the 90s in a limited number series. The results have improved in regards to survival compared with studies with other drugs.

We report three consecutive cases of toxic epidermal necrolysis treated with cyclosporin A in this article.

© 2010 Elsevier España, S.L. y SEMICYUC. All rights reserved.

Introducción

El síndrome de Lyell o necrólisis epidérmica tóxica (NET) es una afección extremadamente grave e infrecuente, caracterizada por separación de las uniones dermicoepidérmicas, necrosis y posterior desprendimiento de la epidermis en grandes áreas cutáneas.

Inicialmente descritos como diferentes entidades clínicas, la NET y el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) forman parte de la misma enfermedad; se diagnostica de SSJ a los pacientes con lesiones en menos del 10% de la superficie corporal, cuadros *overlap* o superpuestos en pacientes con lesiones entre el 10 y el 30% de la superficie corporal y de NET a aquellos con afección superior al 30%¹.

La NET aparece tras una reacción idiosincrásica a un fármaco. Su patogenia actualmente es incierta, y se postula la existencia de una reacción inmunitaria anómala contra los queratinocitos, que induce su apoptosis por un mecanismo regulado vía CD95 (fas ligando). Tradicionalmente se ha tratado con inmunomoduladores como los corticoides, inmunoglobulinas, ciclofosfamida, talidomida o plasmaféresis, obteniéndose una respuesta variable y en algunos casos contradictoria¹⁻⁷.

Desde finales de los años noventa, se ha ensayado en series limitadas la ciclosporina A como inmunomodulador único en pacientes con NET, mejorando resultados de supervivencia respecto a ensayos con otros fármacos^{8,9}.

Caso 1

Mujer de 56 años de edad, con antecedentes de tuberculosis pulmonar residual, carcinoma vesical intervenido en dos ocasiones y tratado actualmente con instilación local de mitomicina, diabetes mellitus, hipertensión arterial e hiperuricemia, desde hace un mes en tratamiento con alopurinol, ha acudido a urgencias en varias ocasiones a lo largo de 10 días, por crisis de disnea junto con erupción cutánea y se ha tratado desde el inicio del cuadro con corticoides a dosis altas, antihistamínicos y aerosolterapia.

Ingresó en UCI con sospecha de NET, presentando erupción eritematosa maculopapulosa y ampollosa en el 70% de la superficie corporal (tabla 1), signo de Nikolsky positivo; insuficiencia respiratoria tipo I, insuficiencia renal leve y tendencia a hipotensión. Se inició tratamiento de soporte y ciclosporina A. La paciente ha evolucionado favorablemente, se han reepitelizado completamente las lesiones cutáneas a los 21 días de su ingreso en UCI, y se ha podido darle el alta a planta.

Caso 2

Varón de 42 años de edad, exfumador, inició tratamiento con alopurinol 14 días antes. Ingresó en planta para estudio de probable neumopatía intersticial. Durante dicho ingreso presentó erupción cutánea, inicialmente diagnosticada de eritema polimorfo, tratado con metilprednisolona; el paciente evolucionó desfavorablemente con empeoramiento de las lesiones cutáneas, que afectaban al 65% de la superficie corporal (tabla 1), con predominio descamativo; presentó disfunción renal, tendencia a hipotensión y taquicardia e ingresó en UCI con diagnóstico de sospecha de NET. El paciente evolucionó favorablemente tras el tratamiento con ciclosporina A, y se pudo darle de alta a los siete días de su ingreso, con reepitelización cutánea en la mayoría de las lesiones iniciales y mejoría significativa de la afección de mucosas (fig. 1).

Caso 3

Mujer de 43 años de edad con antecedentes personales de miomatosis uterina y múltiples ingresos hospitalarios en dermatología con diagnóstico de psoriasis pustulosa, que cursaron con eritrodermia, lesiones ampollosas y disfagia, previamente tratada con corticoides, acitretina, ciclosporina, etanercept y antibióticos (siempre ha mejorado con ciclosporina); a las seis horas de haber ingerido un comprimido de amoxicilina-clavulánico, presentó eritrodermia con evolución a lesiones ampollosas generalizadas que afectaban al 85% de la superficie corporal (tabla 1). Se inició de forma precoz ciclosporina A; a las 48 h del ingreso desapareció la eritrodermia y se desepitelizó la piel afecta. A los siete días de evolución, la paciente presentaba reepitelización subtotal de las lesiones iniciales y fue posible su alta a planta.

Discusión

La NET habitualmente se presenta como un exantema eritematoso simétrico, confluyente, iniciado en cara y tronco, con extensión rápida al resto del tronco y partes proximales de las extremidades. Las lesiones presentan durante su evolución desprendimiento de la epidermis laminar y/o ampolloso, dando lugar a extensas áreas de piel desepitelizada que se comportan como quemaduras de segundo grado. Las lesiones ampollosas típicas son flácidas y se extienden con la presión superficial (signo de Nikolsky positivo). Es característica la afección de mucosas, presente en más del 90% de los casos, incluidas mucosa orofaríngea, ocular, genital y anal¹⁰. El cuadro clínico típico presenta pródromos con poliartalgias y fiebre de hasta 39 °C durante 24-48 h antes de la erupción cutánea.

Tabla 1 Características clínicas de los pacientes caso

	Caso 1	Caso 2	Caso 3
Edad (años)	56	42	43
Fármaco	Alopurinol	Alopurinol	Amoxicilina-clavulánico
Superficie corporal afecta (%)	70	65	85
Evolución tras ciclosporina A (días)	10	2	1
Cara	Sí	Sí	Sí
Extremidades	Inferiores	Inferiores y superiores, palmas y plantas	Inferiores y superiores
Tronco	Sí	Sí	Sí
Dorso	Sí	Sí	Sí
Mucosa bucofaríngea	Sí	Sí	Sí
Mucosa anal	No	No	Sí
Mucosa ocular	No	Sí	Sí
Mucosa genital	No	No	No
Estancia en UCI (días)	21	7	7
Corticoterapia previa	Sí	Sí	Sí

El diagnóstico de NET es clínico; las biopsias cutáneas no son específicas de dicha entidad, aunque pueden apoyarlo¹¹. El diagnóstico diferencial incluirá otras toxicodermias, síndrome de *shock* tóxico estafilocócico y la enfermedad de Kawasaki.

Los fármacos que más frecuentemente se han relacionado con el desarrollo de NET son: sulfamidas, pirazonas, anticonvulsivos y alopurinol; la identificación precoz y la suspensión del fármaco causal son parte fundamental del

tratamiento de pacientes con NET o SSJ e implica mejora en pronóstico y mortalidad¹².

La incidencia estimada de NET según las diferentes series publicadas es de 2 a 7 casos/millón de personas/año; predomina en personas entre 25 y 47 años, y aumenta su frecuencia de aparición en los meses de primavera. En nuestro centro, se han diagnosticado los tres casos citados desde agosto de 2007; un cuarto paciente en el que hubo sospecha finalmente fue diagnosticado de eritema polimorfo.

La mortalidad asociada a esta toxicodermia se estima entre el 1 y el 3% en su forma más leve (SSJ), pero supera el 35% en caso de NET¹³. Las secuelas a largo plazo no son infrecuentes, y las dermatológicas son las más comunes. Destacan también una alta proporción de síndrome Sicca o Sjögren secundario, alteraciones oftalmológicas y respiratorias¹³.

Hasta el momento, la evidencia científica respecto al tratamiento curativo de la NET es débil. Cada vez son más los autores y los estudios que recomiendan el uso de ciclosporina A como inmunosupresor único. El tratamiento con etanercept y terapias combinadas con inmunoglobulinas y corticoides son discutidas, aunque se siguen ensayando^{6-8,14}.

Los tres pacientes caso fueron tratados, tras revisión bibliográfica, según la experiencia de Arévalo et al⁸, con ciclosporina A, dosis total de 3 mg/kg/día, repartida en dos tomas. También se realizaron curas no abrasivas con clorhexidina y curas semioclusivas con parches de plata nanocristalizada (Acticoat®). En todos los pacientes se realizó aislamiento de contacto estricto y el soporte hemodinámico oportuno; hay que destacar que ninguno necesitó infusión de vasoactivos ni ventilación mecánica y no hubo complicaciones infecciosas durante su estancia en UCI. Se prestó especial cuidado al soporte nutricional y al control de lesiones oftalmológicas.

Las concentraciones de ciclosporina se determinaron con frecuencia para ajuste de su dosis. Su administración inicial fue intravenosa y posteriormente, tras la mejoría de las lesiones bucofaríngeas, enteral. Ningún paciente presentó complicaciones asociadas a su uso.

Según nuestra experiencia, el tratamiento de la NET con ciclosporina A es seguro y los resultados han sido positivos.

**Figura 1** Exantema eritematoso facial.

Financiación

El estudio no ha recibido financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Struck MF, Hilbert P, Mockenhaupt M, Reichelt B, Steen M. Severe cutaneous adverse reactions: emergency approach to non-burn epidermolytic syndromes. *Intensive Care Med.* 2010;36:22–32.
2. Chave TA, Mortimer NJ, Sladden MJ, Hall AP, Hutchinson PE. Toxic epidermal necrolysis: current evidence, practical management and future directions. *Br J Dermatol.* 2005;153:241–53.
3. Rijal A, Agrawal S. Outcome of Stevens Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis treated with corticosteroids. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2009;75:613–4.
4. Prins C, Kerdel FA, Padilla RS, Hunziker T, Chimenti S, Viard I, et al. Treatment of toxic epidermal necrolysis with high-dose intravenous immunoglobulins: multicenter retrospective analysis of 48 consecutive cases. *Arch Dermatol.* 2003;139:26–32.
5. Bamichas G, Natse T, Christidou F, Stangou M, Karagianni A, Koukourikos S, et al. Plasma exchange in patients with toxic epidermal necrolysis. *Ther Apher.* 2002;6:225–8.
6. Wolkenstein P, Latarjet J, Roujeau JC, Duguet C, Boudeau S, Vaillant L, et al. Randomised comparison of thalidomide versus placebo in toxic epidermal necrolysis. *Lancet.* 1998;352:1586–9.
7. Gubinelli E, Canzona F, Tonanzi T, Raskovic D, Didona B. Toxic epidermal necrolysis successfully treated with etanercept. *Dermatol.* 2009;36:150–3.
8. Arévalo JM, Lorente A, González-Herrada C, Jiménez-Reyes J. Treatment of toxic epidermal necrolysis with cyclosporin A. *J Trauma.* 2000;48:473–8.
9. Valeyrie-Allanore L, Wolkenstein P, Brochard L, Ortonne N, Maître B, Revuz J. Open trial of ciclosporin treatment for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol.* [en prensa] 2010.
10. Letko E, Papaliadis DN, Papaliadis GN, Daoud YJ, Ahmed AR, Foster CS. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review of the literature. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2005;94:419–36.
11. Abe R, Yoshioka N, Murata J, Fujita Y, Shimizu H. Granulysin as a marker for early diagnosis of the Stevens-Johnson syndrome. *Ann Intern Med.* 2009;151:514–5.
12. Garcia-Doval I, LeCleach L, Bocquet H, Otero XL, Roujeau JC. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: does early withdrawal of causative drugs decrease the risk of death? *Arch Dermatol.* 2000;136:323–7.
13. Oplatek A, Brown K, Sen S, Halerz M, Supple K, Gamelli RL. Long-term follow-up of patients treated for toxic epidermal necrolysis. *J Burn Care Res.* 2006;27:26–33.
14. French LE, Trent JT, Kerdel FA. Use of intravenous immunoglobulin in toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: Our current understanding. *Int Immunopharmacol.* 2006;6:543–9.