

# Necrolisis epidérmica tóxica inducida por Difenilhidantoína. A propósito de un caso

## Diphenylhydantoin-induced toxic epidermal necrolysis: A case report

Wildor S. Cubas <sup>1,a,3</sup>, Luis G. Pacheco <sup>2,b</sup>

### RESUMEN

La Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET) o síndrome de Lyell y el Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) constituyen un espectro de la misma enfermedad, ambas comparten aspectos etiopatogénicos, histológicos y terapéuticos. La NET es un síndrome agudo de escasa ocurrencia y representa probablemente la entidad dermatológica más grave conocida, cursa clínicamente con la formación de ampollas, necrosis de la epidermis y desprendimiento de la misma. Las manifestaciones sistémicas son fundamentalmente respiratorias, gastrointestinales y renales; la mortalidad es de 70%. Generalmente es desencadenada por fármacos, especialmente los anticonvulsivantes como la Difenilhidantoína. Se presenta el caso de un varón de 60 años, con antecedente de crisis convulsivas que fueron tratadas con Difenilhidantoína, quien desarrolló posteriormente un exantema vesículo-ampollar cuya presentación, distribución, compromiso sistémico, asociación temporal con el fármaco y el grado de extensión, apoyaron al diagnóstico de NET.

**PALABRAS CLAVE:** Difenilhidantoína, Síndrome de Stevens-Johnson, efectos colaterales y reacciones adversas relacionados con medicamentos. (**Fuente:** DeCS BIREME).

### SUMMARY

Toxic epidermal necrolysis (TEN) or Lyell' syndrome and Stevens-Johnson's syndrome are variants of a same disease sharing pathogenic, histopathological and therapeutic approaches. TEN is an acute and rare presentation and it is considered the most severe dermatologic entity, characterized by blisters, necrosis and sloughing of the dermis. Systemic manifestations are basically respiratory, gastrointestinal and renal; mortality is 70%. TEN is usually drug-induced, especially by antiseizure medications including diphenylhydantoin. We present the case of a 60 year-old male treated with diphenylhydantoin for seizures that developed a bullous rash whose clinical presentation; body distribution; systemic involvement and temporal association supported the diagnosis of TEN.

**KEYWORDS:** Diphenylhydantoin, Stevens-Johnson Syndrome, drug-related side effects and adverse reactions. (**Source:** MeSH NLM).

<sup>1</sup> Facultad de Medicina Humana, Universidad Nacional de San Martín. Tarapoto, Perú.

<sup>2</sup> Departamento de Medicina, Hospital MINSa II-2. Tarapoto, Perú.

<sup>3</sup> Sociedad Científica de Estudiantes de Medicina, Universidad Nacional de San Martín. Tarapoto, Perú.

<sup>a</sup> Estudiante;

<sup>b</sup> Médico Infectólogo.

## REPORTE DE CASO / CASE REPORT

### INTRODUCCIÓN

La Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET) se define como un eritema multiforme vesículo-buloso, cuya inflamación sistémica aguda compromete la piel y mucosas (1). La distribución es mundial, afectando a todas las razas, edades y ambos sexos, el riesgo anual es de 0,4 a dos casos por millón y la mortalidad puede llegar a 70% (2,3). El uso de fármacos se ha visto implicado en la etiología en más del 80% de los casos estudiados; están descritos la mayoría tras el uso de antibióticos en 80% y anticonvulsivantes en 15% (3).

Bastuji-Garin et al (4), definieron los criterios para la clasificación de la NET y el síndrome de Steven-Johnson (SSJ), determinando como SSJ los casos con un compromiso epidérmico menor del 10% de superficie corporal y como NET con más del 30% de superficie corporal. Los casos entre el 10 y el 30% se establecerían como una superposición de ambas patologías.

El caso típico de NET (2), se caracteriza por la aparición brusca tras un pródromo catarral, de fiebre de 39-40°C, astenia, cefalea, odinofagia, náuseas, vómitos, mialgias y artralgias. Se evidencian lesiones vesículo-bulosas en la mucosa de las conjuntivas, nasal, oral, y de las regiones genitales (2-4). El diagnóstico

puede hacerse habitualmente por la clínica (Signo del Nikolsky), con lesiones cutáneas que comprometen por lo menos dos mucosas (4), es importante saber sobre los antecedentes de exposición a medicamentos en las últimas 3 semanas (2). En los casos dudosos es útil la biopsia de piel, que revelará grados variables de necrosis en los queratinocitos, ampollas subdérmicas y contenido inflamatorio (1).

Por la rareza de esta enfermedad y similitud clínica con otras enfermedades de compromiso epidérmico, pudiendo conducir a retraso o error en el diagnóstico y tratamiento, se consideró relevante el reporte del caso con la finalidad de enfatizar que el reconocimiento precoz de las reacciones medicamentosas es fundamental en el inicio del tratamiento oportuno y la rápida suspensión del medicamento involucrado siendo la medida más importante para reducir la morbimortalidad (5).

### PRESENTACIÓN DEL CASO

Varón de 60 años de edad, natural de Piura, procedente de Lima fue admitido en el servicio de emergencia del Hospital MINSa II-2 de Tarapoto, por presentar fiebre, alteración del estado de conciencia, exantema vesículo-ampollosa y esfacelación epidérmica en 90% de la superficie corporal.



**Figura 1.** Necrolisis Epidérmica Tóxica. **A:** Lesiones ampollares que afectan la piel en un 90% de la superficie corporal. **B:** Lesiones ampollares necróticas en zona peribucal. **C:** Lesión ampollar con Signo de Nikolsky positivo. **D:** Lesiones vesículo-bulosas en la mucosa de la conjuntiva ocular.

## REPORTE DE CASO / CASE REPORT

Tenía el antecedente, de haber sufrido accidente cerebrovascular isquémico hacía un año con hemiplejía derecha y afasia motora, además de haber presentado un episodio de crisis convulsiva por el cual recibió tratamiento anticonvulsivante con Difenilhidantoína 100 mg vía oral, el que fue suspendido porque le produjo una reacción de hipersensibilidad epidérmica acompañada de sequedad y prurito intenso limitado a miembro superior derecho, recibiendo tratamiento antihistamínico, remitiendo el cuadro.

Quince días antes del ingreso (4 meses después del primer episodio convulsivo), presentó su segunda crisis convulsiva, administrándose Difenilhidantoína 100 mg vía oral, el que se tuvo que suspender inmediatamente porque presentó fiebre, malestar general, hipersensibilidad epidérmica, sequedad de la piel, prurito intenso y un eritema macular limitado solo al miembro superior derecho. Siete días antes de ingreso se evidenciaron pequeñas lesiones ampollares con base eritematosa en el miembro superior derecho que con el transcurso de los días se extendieron a casi la totalidad del cuerpo afectando la epidermis y mucosas conjuntival, oral y genital. A esto se agregó alteración de conciencia horas antes del ingreso, por lo que fue llevado al Hospital de Tarapoto. El examen clínico al ingreso mostró: PA: 90/70, FC: 121, FR: 22, T: 38,5°C; SatO<sub>2</sub>: 94%, FIO<sub>2</sub>: 21%, el paciente se encontraba estuporoso con una Escala de Glasgow de 13, ventilando espontáneamente de forma polipneica. Se evidenció esfacelación epidérmica (Nikolsky positivo) en aproximadamente el 90% de la superficie corporal (Figura 1).

Los exámenes de laboratorio mostraron: leucocitos 11 500, segmentados 64%, linfocitos 18%, monocitos 5%, hematocrito 43%, hemoglobina 14,1 g/dl, plaquetas 277 000; glicemia 8,4 mmol/l, creatinina 140 umol/l, urea 7,6 mmol/l, pH 7,3, pO<sub>2</sub>: 58 mm Hg, pCO<sub>2</sub>: 45 mm Hg, HCO<sub>3</sub>: 23 mEq/l, Na: 161 mEq/l, K: 3,8 mEq/l y Ca: 1,2 mEq/l. La radiografía de tórax fue normal.

El tratamiento consistió en hidratación EV (catéter venoso central), cuidados de gran quemado, alimentación por vía parenteral, corrección de la hipernatremia, antibióticoterapia (meropenem, vancomicina), ciprofloxacino gotas oftálmicas, oxitetraciclina pomada, rifamicina 1% spray, clorfenamina, ranitidina, hidrocortisona, antipiréticos (metamizol), analgésicos (petidina) y lubricantes oculares.

La evolución fue inicialmente favorable, el paciente se tornó afebril y se evidenció regeneración epidérmica de forma lenta y progresiva en casi toda la superficie afectada (Figura 2). Al vigésimo tercer día de hospitalización el paciente presentó alza térmica cuantificada y signos de sepsis, se obtuvieron hemocultivos positivos a *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente (SAMR), se inició la antibioterapia respectiva. A pesar del tratamiento antibiótico instaurado de acuerdo al antibiograma del hemocultivo, el paciente falleció a los 32 días de su ingreso al hospital por sepsis de foco dérmico con falla multiorgánica.



**Figura 2.** Necrólisis Epidérmica Tóxica. **A:** Zonas hipocrómicas de regeneración epidérmica. **B:** Regeneración completa de las lesiones ampollares en zona facial a lo largo de la estancia hospitalaria.

## REPORTE DE CASO / CASE REPORT

### DISCUSIÓN

La Necrólisis Epidérmica Tóxica es considerada una enfermedad rara, que no tiene preferencia de raza ni sexo y que corresponde a cuadros caracterizados histológicamente por necrosis de la epidermis y clínicamente por una epidermolisis difusa, con exfoliación y/o formación de lesiones bulosas, además de manifestaciones no cutáneas; en suma, como un “Gran Quemado” (5).

La fisiopatología sugiere que los metabolitos activos de los medicamentos se comportan como haptenos unidos a proteínas de las células epidérmicas con liberación de citoquinas, esto genera una reacción tóxica y una necrosis celular que induce a separación extensa de la epidermis y las mucosas (2,3,6). La existencia de factores genéticos se ha sustentado en la aparición de casos familiares de SSJ/NET asociados a diversos haplotipos, sobre todo el HLA-B12 (7) y el uso de algunos fármacos se ha visto implicado en la etiología de más del 80% de los casos estudiados. En un estudio realizado en un hospital de Lima (8) entre los años 2004-2007 sobre las características clínicas del SSJ y NET, se estudiaron siete casos, llegando a la conclusión que en su mayoría eran causados por medicamentos, encabezando los anticonvulsivantes, principalmente la Difenilhidantoína, siendo ésta la etiología del presente reporte de caso.

El diagnóstico del Síndrome de Stevens-Johnson y la Necrólisis Epidérmica Tóxica es básicamente clínico, se debe tener en cuenta una buena anamnesis y un minucioso examen físico, es importante conocer los antecedentes de exposición a medicamentos (4) en las últimas semanas, en este caso se identificó a la difenilhidantoína; la presencia de lesiones cutáneas eritematosas y ampollares con el signo de Nikolsky positivo que comprometan más del 10% de superficie corporal y que afecten por lo menos a dos mucosas (conjuntival, oral o genital) son suficientes para establecer un típico caso de SSJ o NET. En los casos dudosos es útil la biopsia de piel que revelará grados variables de necrosis en los queratinocitos, ampollas subdermicas y contenido inflamatorio (8), pero en este caso no se realizó.

El “Score of Toxic Epidermal Necrosis” (SCORTEN) (9), es un indicador pronóstico que refleja el riesgo de mortalidad aplicado a partir del primer día de hospitalización, incluye: Edad >40 años, neoplasia maligna, taquicardia >120 /minuto, compromiso cutáneo >10%, nitrógeno ureico >14 mmol/l glucosa

>14 mmol/l, bicarbonato <20 mmol/l. El riesgo de mortalidad en pacientes con un factor pronóstico es el 3,2% y con 5 o más factores es el 90%, en el caso de nuestro paciente, teniendo en cuenta los indicadores, se obtuvo un riesgo de mortalidad de 90%.

García-Doval et al (10), observaron disminución de la mortalidad de la NET, si los fármacos de semivida corta se retiraban el primer día de aparición de las ampollas o erosiones; la experiencia actual tanto mundial como nacional, indica que la suspensión inmediata del medicamento desencadenante, el envío temprano a un centro especializado, la prevención de sepsis y el manejo agresivo de las lesiones mucopidérmicas, aumenta la sobrevivencia de los pacientes con NET (4,8). Nuestro paciente mejoraron las lesiones dérmicas, pero las complicaciones de la enfermedad entre ellas la sepsis, llevó al paciente a su fallecimiento. Similar desenlace se obtuvo en un caso reportado de SSJ/NET en un hospital de Lambayeque (5) donde el paciente recibió profilaxis con TARGA, falleciendo por sepsis a partir de foco dérmico, siendo una de las complicaciones propias del cuadro clínico, poniendo en manifiesto que la mortalidad en este tipo de casos es muy alta, ya que está relacionada con el mal manejo de las complicaciones tardías de la enfermedad.

Se concluye que es importante conocer los antecedentes del paciente y realizar un análisis juicioso de la relación riesgo-beneficio para el uso de Difenilhidantoína y otros medicamentos que se han asociado con SSJ/NET; así mismo, realizar una adecuada selección de la terapia para las crisis convulsivas dentro del arsenal terapéutico, poniendo siempre en consideración criterios de eficacia, seguridad y conveniencia para llegar a una elección óptima de la medicación.

### **Declaración de financiamiento y de conflictos de intereses:**

El reporte fue financiado por los autores. Los autores declaran no tener conflictos de interés.

### **Contribución de autoría:**

**WC:** Concepción y diseño del trabajo, análisis e interpretación de datos, redacción del manuscrito; recolección u obtención de la información. **LP:** Aporte de material de estudio, asesoría técnica y administrativa, redacción del manuscrito, revisión crítica del manuscrito, aprobación del manuscrito final.

**REPORTE DE CASO / CASE REPORT**

**Correspondencia:**

Wildor Samir Cubas Lalle  
Sargento Lores 221 Tarapoto San Martín 222000 Perú  
Teléfono celular: 51947544610  
Correo electrónico: samir\_24\_10@hotmail.com

**REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Aviakian R, Flowers FP, Araujo OE, Ramos-Caro FA. Toxic epidermal necrolysis: a review. *J Am Acad Dermatol.* 1991; 25:69.
2. Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *New Engl J Med.* 1994; 331: 1272.
3. Schulz JT, Sheridan RL, Ryan CM, MacKool B, Tompkins RG. A 10 year experience with toxic epidermal necrolysis. *J Burn Care Rehabil.* 2000; 21 (3): 199-204.
4. 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(1):92-6.
5. Soto V, Rodríguez R. Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica por profilaxis con TARGA en el Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo, Lambayeque, Perú. *Acta Med Peruana.* 2007; 24(1):27-30.
6. Roujeau JC, Kely JP, Naldi L. Medication use and the risk of Stevens Johnson Syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med.* 1995; 333(24):1600-7.
7. Roujeau J, Huynh T, Bracq C, Guillaume J, Revuz J, Touraine R. Genetic Susceptibility to Toxic Epidermal Necrolysis. *Arch Dermatol.* 1987; 123(9):1171-1173.
8. Montesinos P, Catacora J, Garcia Z, et al. Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica: experiencia clínica en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, Lima - Perú. *Folia Dermatol.* 2006; 17(3): 119-125.
9. Bastuji S, Fouchard N, Bertoschi M, Roujeau JC, Revuz J, Wolkenstien P. SCORTEN: A severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol.* 2000; 115:149-53.
10. 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.

Recibido: 14/12/2015  
Aceptado: 26/09/2016