

# *Necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson: las dos caras de una misma moneda*

*Revisión y actualizaciones. Parte II*

*Marta González Sabin*

*Facultativo Especialista en Dermatología Médico Quirúrgica y Venereología*

*Servicio de Dermatología*

*Hospital del Oriente de Asturias (Arriondas) y Hospital de Cabueñes (Gijón)*

*Principado de Asturias. España*

*e-mail: [martagonzalezsabin@gmail.com](mailto:martagonzalezsabin@gmail.com)*

## **Etiología**

La mayor parte de los casos de SSJ-NET aparecen como consecuencia de una reacción de hipersensibilidad a fármacos. Sin embargo, existen otros factores que se han implicado con menor frecuencia, como algunas infecciones víricas o bacterianas que pudieran estar relacionadas en algunos casos con el cuadro o actuar como enfermedades de base predisponentes. En al menos un 4% de los casos no se encuentra ningún agente etiológico claramente implicado, asociándose en general estos casos a un peor pronóstico.

En el concepto de fármacos asociados a este cuadro, se incluye a las vacunas, los aditivos alimentarios, los pesticidas, los productos químicos y las hierbas medicinales. El proceso suele aparecer entre 7 días y 8 semanas desde la introducción del fármaco (entre 6 días y 2 semanas de media) y, en los casos en los que se reintroduce el fármaco, el cuadro reaparecería nuevamente en pocas horas. Los fármacos usados con mayor frecuencia son los más frecuentemente implicados, aunque el número de casos asociado a cada fármaco, es proporcionalmente muy bajo (menos de 5

## Necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson (II)

casos/10<sup>6</sup>consumidores/semana). La polimedición va a favorecer su aparición y aunque cualquier fármaco puede en teoría estar implicado, los fármacos considerados de alto riesgo según las últimas publicaciones son algunos anticonvulsivantes (lamotrigina, carbamacepina, fenitoína y fenobarbital), antirretrovirales (nevirapina), antibióticos (aminopenicilinas, cefalosporinas, quinolonas y tetraciclinas), las sulfamidas (cotrimoxazol, sulfasalazina), el alopurinol, y el grupo oxicam de los AINES. En niños predominan los cuadros asociados a los anticonvulsivantes y en el tercer mundo son frecuentes los asociados a los fármacos anti-tuberculosos.

En pacientes polimedcados atribuir con seguridad la responsabilidad del proceso a un fármaco concreto es un reto. No existe ninguna prueba diagnóstica que permita confirmar la asociación entre un fármaco y este proceso, la realización de pruebas de provocación reexponiendo al paciente al fármaco no es aceptable, y las pruebas epicutáneas tampoco han demostrado su utilidad en este caso.

El papel etiológico de otros procesos y sustancias como las infecciones bacterianas (*Mycoplasma pneumoniae*), víricas (dengue, CMV), las

vacunas (rubeola) y los medios de contraste no está bien establecido ya que la frecuencia de asociación es mucho menor, pero se cree que en algunos casos las infecciones pudieran actuar como cofactores de los fármacos. En pacientes que han recibido un alotrasplante de médula ósea no es infrecuente la aparición de una NET como parte de las manifestaciones de una enfermedad injerto contra huésped aguda. Finalmente destacar que el complejo SSJ-NET es más habitual si existe alguna enfermedad de base que asocie disfunción del sistema inmune (ancianos, VIH, lupus eritematoso, enfermedades inflamatorias intestinales y neoplasias hematológicas y cerebrales).

### Patogenia

El mecanismo patogénico del complejo SSJ-NET parece provenir de una alteración de la inmunidad celular retardada, de forma que los linfocitos T CD8<sup>+</sup> van a ser los principales efectores de la necrosis queratinocítica. El mecanismo final de activación de las células T no se ha podido demostrar aún actualmente, pero existen 2 teorías que tratan de explicar los mecanismos patogénicos concretos que conducen al desarrollo de esta enfermedad. Varios

## *Necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson (II)*

haplotipos del antígeno leucocitario humano (HLA) han demostrado su implicación, de modo que aquellos pacientes portadores de ciertos haplotipos HLA de riesgo van a tener más posibilidad de desarrollar la enfermedad que aquellos pacientes no portadores.

Los linfocitos T CD8<sup>+</sup> citotóxicos, junto con las células NK, son teóricamente las principales células que se van a encontrar implicadas en el proceso de necrosis de los queratinocitos. Adicionalmente, las células CD4<sup>+</sup> y otras células del sistema inmune innato, como las células NK CD3-CD56<sup>+</sup>, las células dendríticas, los mastocitos, los monocitos CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>, los granulocitos y las células NK/T, también van a tener su papel en el desarrollo de la NET.

Existen dos teorías que tratan de explicar el inicio del proceso de activación de las células T CD8<sup>+</sup>: la teoría de la interacción farmacológica entre la droga y el sistema inmune y la teoría del pro-hapteno. En la primera hipótesis se considera que el fármaco es capaz de producir una activación del sistema inmune mediante una unión no covalente con el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) clase I y con el receptor de células TCD8<sup>+</sup>. La hipótesis del pro-hapteno sugiere que la droga implicada se

va a digerir en metabolitos que se unen covalentemente a los péptidos celulares, creándose una molécula inmunogénica capaz de estimular el sistema inmune.

Respecto al componente genético del cuadro, existen numerosos estudios que demuestran una fuerte asociación entre varios haplotipos del CMH clase I y la hipersensibilidad a ciertas drogas, de modo que los portadores de ciertos "haplotipos de riesgo" van a tener una susceptibilidad mucho mayor de padecer la enfermedad al exponerse a ciertos fármacos concretos. El mecanismo final que da lugar a la necrosis de los queratinocitos de la epidermis es la apoptosis. La granulinsina, un mediador presente en los gránulos citotóxicos de linfocitos TCD8<sup>+</sup>, células NK y células NK/T, va a ser el principal mediador implicado en el proceso de apoptosis. La exocitosis de granulinsina va a causar una intensa inestabilidad iónica en los queratinocitos, que conduce a intenso daño mitocondrial y finalmente a la apoptosis de las células. Estudios recientes demuestran unos niveles muy elevados de granulinsina en el líquido de las lesiones ampollosas, correlacionándose los niveles totales con la severidad de la enfermedad y con la citotoxicidad. Otras

sustancias como la granzima B, la perforina, el óxido nítrico, el factor de necrosis tumoral alfa y el ligando Fas soluble también van a participar en diferentes fase del proceso.

### **Diagnóstico**

El diagnóstico del complejo SSJ-NET se realiza basándose en datos clínicos y en datos histopatológicos.

Clínicamente el cuadro suele comenzar con una fase prodrómica con manifestaciones diversas inespecíficas como malestar general, artromialgias, tos, rinorrea, fiebre, anorexia y lesiones cutáneas inespecíficas en forma de máculas eritematovioláceas, lesiones en forma de diana atípica o un exantema morbiliforme. Estas lesiones cutáneas evolucionan hacia lesiones ampollosas, desprendimiento epidérmico y necrosis franca con tonalidad gris de la piel, extendiéndose de forma simétrica por cara, tronco y extremidades y acompañándose de una sensación intensa de dolor o ardor local. En las regiones afectadas por el cuadro, la presión lateral sobre la piel va a producir un despegamiento completo de la epidermis (signo de Nikolsky) y la presión vertical sobre una lesión ampollosa va a producir un aumen-

to periférico del tamaño de la misma (signo de Asboe-Hansen). En función de la superficie corporal total afectada el proceso va a ser clasificado como SSJ, si la afectación corporal total es menor del 10% y como NET si la afectación es mayor del 30%, englobándose en el concepto "superposición SSJ-NET" a aquellos casos en los que la superficie corporal total afectada oscila entre un 10-30%. Las lesiones mucosas van a estar presentes en más del 90% de los pacientes.

El estudio histopatológico en las fases precoces sólo muestra cierta espongirosis y aislados queratinocitos necróticos basales. En fases más avanzadas, la necrosis de los queratinocitos es masiva, observándose una necrosis de todo el espesor de la epidermis y la formación de ampollas subepidérmicas.

### **Diagnóstico diferencial**

En las fases precoces, el síndrome SSJ-NET puede tener características clínicas y a veces histopatológicas similares a otros cuadros y con los que resulta esencial realizar un diagnóstico diferencial rápido, ya que la retirada precoz del fármaco implicado va a mejorar el curso de la enfermedad de nuestros enfermos.

## Necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson (II)

Eritema exudativo multiforme. Clásicamente no existía una diferenciación clara entre el eritema exudativo multiforme (EEM) y el SSJ-NET y durante mucho tiempo los términos EEM maior y SSJ fueron considerados prácticamente sinónimos. Hoy en día esta separación entre

ambas entidades es clara y se realiza en base a manifestaciones clínicas y a la extensión máxima de la superficie corporal total afectada (Tabla 1).

Enfermedad injerto contra huésped aguda tipo. Habitualmente tiene lugar en receptores de un

Tabla 1. Diagnóstico diferencial del síndrome SSJ-NET. GI (Gastrointestinal). IFD (inmunofluorescencia directa). IFI (inmunofluorescencia indirecta). AI (autoinmunes).

Enfermedades	Manifestaciones clínicas	Manifestaciones histológicas
EEM maior	Distribución acral Dianas típicas y atípicas, vesículas y ampollas Menor 10% superficie corporal	Predomina infiltrado inflamatorio Menor nº queratinocitos necróticos
EICH aguda	Distribución foliculocéntrica Extensión acral a proximal Mayor afectación hepática y GI Menor afectación mucosa	Indistinguibles
Sd. estafilocócico de la piel escaldada	Niños e inmunosuprimidos Despegamiento intraepidérmico No o mínima afectación mucosa	Ampollas intraepidérmicas, no afectación de todo el espesor de la epidermis
Erupciones pustulosas generalizadas	Lesiones eritematoedematosas y pústulas estériles Afectación mucosa no erosiva	Pústulas intraepidérmicas Necrosis focal queratinocitos
Eritrodermia	Eritema y descamación cutáneos generalizados No afectación mucosa	Capa córnea engrosada No necrosis epidérmica
Dermatitis IgA lineal 2ª fármacos	Ampollas de distribución anular o herpetiforme Raro afectación mucosa	IFD: depósito lineal de IgA en la membrana basal
Erupciones ampollosas AI	Manifestaciones diferentes en cada cuadro	IFD e IFI son diagnósticas
Reacciones a drogas generalizadas	Exantema morbiliforme No afectación mucosa	No datos específicos No necrosis de queratinocitos

## *Necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson (II)*

trasplante alogénico de médula ósea. La clínica comienza 2 semanas después de la realización del trasplante y se manifiesta como una erupción acral simétrica morbiliforme, como una erupción liquenoide o como una erupción ampollosa con afectación de las mucosas oral y genital. La EICH aguda tipo IV cursa con una necrosis epidérmica completa, resultando clínica e histopatológicamente superponible a la NET, aunque suele presentar más afectación gastrointestinal (GI) y hepática y menor afectación mucosa.

Síndrome estafilocócico de la piel escaldada. Se relaciona con la acción de las exotoxinas del *S. aureus*, y aunque afecta principalmente a niños, también puede afectar a adultos, sobre todo en casos de inmunosupresión o insuficiencia renal. Se caracteriza por un despegamiento epidérmico muy superficial, en contraste con la necrosis de todo el espesor epidérmico que tiene lugar en la NET. No es frecuente la afectación de mucosas ni la afectación importante del estado general. El estudio histopatológico muestra la formación de ampollas intraepidérmicas.

Erupciones pustulosas generalizadas. Destacan la psoriasis pustulosa y la pustulosis exan-

temática aguda generalizada. La pustulosis exantemática aguda generalizada es una reacción secundaria a fármacos que se caracteriza por la aparición de fiebre, lesiones eritematoedematosas y pústulas estériles. Puede haber afectación mucosa no erosiva. El estudio histológico se caracteriza por la presencia de pústulas intraepidérmicas, edema en dermis papilar y necrosis focal de queratinocitos.

Eritrodermia. Es un estado patológico grave en el que al menos el 90% de la superficie corporal está ocupada por placas eritematodescarnativas. Es más frecuente en pacientes entre la 4ª y 6ª década de la vida y generalmente su presencia se relaciona con la exacerbación de enfermedades cutáneas previas, con fármacos y con neoplasias. No suele haber afectación de mucosas y el signo de Nikolsky es negativo. El estudio histopatológico suele mostrar un engrosamiento de la capa córnea.

La dermatosis IgA lineal inducida por fármacos es una entidad poco frecuente que aparece 2 semanas después de la exposición a algunos fármacos (más frecuente vancomicina) y se caracteriza por la aparición de lesiones ampollas tensas de distribución anular o herpetiforme, con escasa afectación mucosa. En el

## *Necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson (II)*

estudio con inmunofluorescencia directa se observa un depósito lineal de IgA en la membrana basal.

Erupciones ampollosas autoinmunes. Dentro de este grupo existen numerosos cuadros con diferentes manifestaciones clínicas. El diagnóstico diferencial se realiza mediante el estudio con inmunofluorescencia directa e indirecta, que es diagnóstico.

Reacciones a drogas generalizadas. La manifestación cutánea más frecuente de la hipersensibilidad a fármacos (95% de los casos) es la aparición de un exantema morbiliforme generalizado, que comienza a manifestarse en forma de máculas y pápulas en tronco que tienden a confluir, no siendo habitual la presencia de afectación de mucosas. El estudio histológico no suele demostrar datos específicos. El síndrome de DRESS es una reacción de hipersensibilidad a fármacos que se caracteriza por la presencia de fiebre, eosinofilia, afectación visceral y manifestaciones cutáneas (exantema morbiliforme, edema facial y ocasionalmente ampollas tensas y afectación de mucosas). El estudio histopatológico no es específico, mostrando habitualmente necrosis de queratinocitos y la presencia de un impor-

tante infiltrado inflamatorio en la dermis.

### **Más información en:**

García D, García-Patos V, Castells A. Síndrome de Stevens- Johnson/necrólisis epidérmica tóxica. *Piel*.2001;16:444-57.

Schwartz RA, McDonough PH, Lee BW. Toxic epidermal necrolysis: Part I. Introduction, history, classification, clinical features, systemic manifestations, etiology, and immunopathogenesis. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69:173.e1-13.

Schwartz RA, McDonough PH, Lee BW. Toxic epidermal necrolysis: Part II. Prognosis, sequelae, diagnosis, differential diagnosis, prevention, and treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69:187.e1-16.

García I, Roujeau JC, Cruces M. Necrolisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson: clasificación y actualidad terapéutica. *Actas dermosifiliogr*. 2000;91:541-51.

*Necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson (II)*

---

Clavijo R, D'Avila I, García MJ. Síndrome de Stevens – Johnson: una forma grave de las reacciones adversas a medicamentos. *Biomedicina*. 2011;6:26-34.

Guía de Práctica Clínica. Diagnóstico y Tratamiento del Síndrome de Stevens-Johnson / Necrólisis Epidérmica Tóxica en el adulto. [Internet] Méjico. Consejo de Salubridad General Guía de Práctica Clínica. IMSS-398-10 [acceso Mayo de 2014].