

Uso de inmunoglobulina humana endovenosa en pacientes con necrosis epidérmica tóxica y síndrome de sobreposición Stevens Johnson necrosis tóxica epidérmica

Montserrat Molgó¹, Néstor Carreño¹,
Rodrigo Hoyos-Bachilogu^a, Max Andresen², Sergio González³.

Use of intravenous immunoglobulin for the treatment of toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson/toxic epidermal necrolysis overlap syndrome. Review of 15 cases

Background: Toxic epidermal necrolysis (TEN) is an acute adverse drug reaction, that has an unpredictable progression and a 30% mortality. The incidence of TEN in the general population is approximately 0.4 to 1.2 cases/million/year. It is characterized pathologically by keratinocyte apoptosis which leads to epidermal detachment. Keratinocyte apoptosis is triggered by activation of the Fas-FasL, pathway and could be prevented by the use of intravenous immunoglobulin (IVIg). **Aim:** To report the experience with the use of IVIg in TEN. **Material and methods:** Retrospective study of 15 patients with a diagnosis of Stevens-Johnson/TEN overlap (SJS/TEN) or TEN, that received a total dose of 2.3 ± 0.6 mg/kg of IVIg over a period of 3 to 4 days. The infusion was initiated during the first 24 hours after diagnosis and was associated with standard care for burn victims. Steroids were avoided if the patient was not in chronic steroidal therapy. **Results:** All patients responded to IVIg in a lapse of 46.4 ± 14.2 hours from the beginning of infusion. Eighty percent of patients survived, but one developed acute renal failure due to IVIg, and another became blind due to corneal opacities, a complication of TEN. Those who survived were discharged after a lapse of 19.8 ± 6.6 days from the beginning of the disease. **Conclusions:** Despite the lack of blind, multicentric and randomized trials, we agree with some international studies that IVIg is beneficial as a treatment for SJS/NET and TEN (Rev Méd Chile 2009; 137: 383-9). (**Key words:** Epidermal necrolysis, toxic; Immunoglobulins; Stevens-Johnson syndrome)

Recibido el 23 de enero, 2008. Aceptado el 15 de diciembre, 2008.

¹Departamentos de Dermatología, ²Medicina Intensiva y ³Anatomía Patológica, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago de Chile.

^aInterno de Medicina de la Pontificia Universidad Católica de Chile

Correspondencia a: Dra. Montserrat Molgó. Dirección Dermatología, Centro Médico San Joaquín. Av Vicuña Mackenna 4686, Macul, Santiago. Fax: 5529974.
E mail: mmolgo@vtr.net

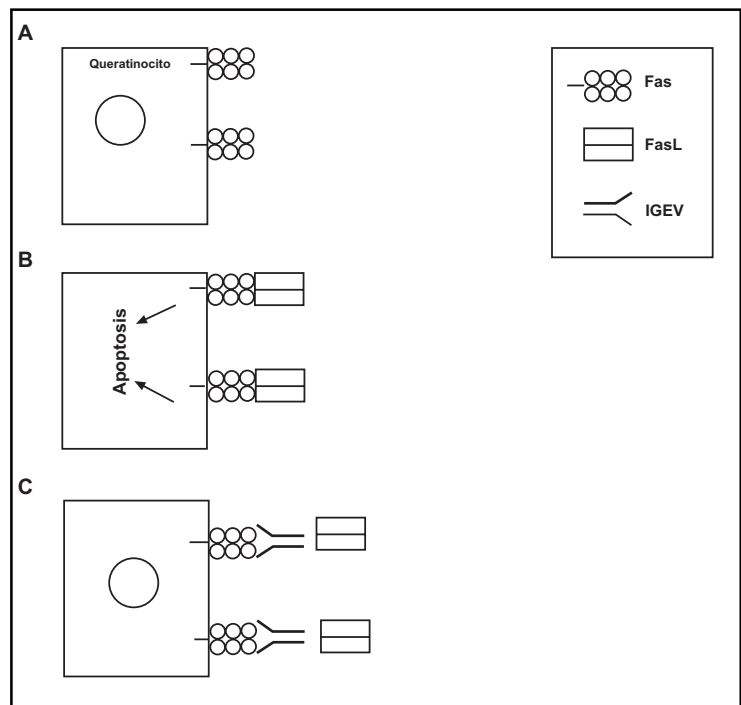
La mayoría de las reacciones adversas cutáneas a fármacos son benignas y transitorias; sin embargo, existen formas raras y severas asociadas a mortalidad. Dentro de éstas destacan el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la necrolisis epidérmica tóxica (NET).

La NET es una enfermedad cutánea aguda caracterizada por la aparición súbita y extensa de necrosis epidérmica; representa una forma extrema de reacción adversa a fármacos, que ocurre con una incidencia estimada de 0,4 a 1,2 casos por millón en la población general, en relación al uso de variados fármacos, como por ejemplo: sulfonamidas, anticonvulsivantes y antiinflamatorios no esteroideos (AINES)^{1,2}. La aparición de la NET es consecuencia de una apoptosis generalizada de queratinocitos, que produce el desprendimiento de extensas áreas de piel. El desprendimiento ocurre a nivel de la unión dermoepidérmica y compromete también las mucosas. Esta condición se asocia a alteraciones metabólicas, falla multiorgánica, tromboembolismo pulmonar, hemorragia gastrointestinal y sepsis y con una mortalidad global de aproximadamente 30%³. La extensión del compromiso cutáneo es uno de los factores pronósticos más importantes.

El SSJ y la NET forman parte de un espectro en que el SSJ se encuentra en un extremo y la NET en el otro. En el SSJ el desprendimiento epidérmico afecta a menos de 10% de la superficie cutánea, la sobreposición SSJ/NET (SSJ/NET) afecta entre 10% y 30% y la NET afecta a un área mayor a 30%⁴.

Dado que la extensión del desprendimiento epidérmico en la NET constituye un factor pronóstico importante, las terapias dirigidas a inhibir la apoptosis podrían ser de gran utilidad durante las fases precoces de la enfermedad. Se ha demostrado que la apoptosis en la NET ocurre como consecuencia de una mayor expresión de FasL en los queratinocitos, lo cual induce la muerte celular por la vía Fas-FasL. En 1998 se comunicó que preparados comerciales de inmunoglobulinas endovenosas (IGEVS) bloqueaban la unión de FasL a Fas, impidiendo el desarrollo de la apoptosis *in vitro* (Figura 1). Con estos hallazgos, el mismo grupo realizó un estudio piloto en que se sugirió que el uso de IGEVS en dosis altas (0,75 g/kg/día por 4 días) bloqueaba de forma consistente y rápida la progresión del desprendimiento epidérmico y la enfermedad en 10 de 10 pacientes⁵. Desde entonces se han publicado estudios que evalúan la respuesta de pacientes tratados con

Figura 1. Mecanismo de acción de la IGEV. Apoptosis mediada por Fas-FasL en queratinocitos de pacientes con NET. A) Epidermis normal. B) NET: inducción de la expresión de FasL en la superficie celular e interacción con FAS, llevando a apoptosis del queratinocito. C) Epidermis en NET tratada con IGEV: Inhibición de la apoptosis por bloqueo de FAS debido a anticuerpos anti-Fas en la IGEV.



IGEV por NET tanto en niños como en adultos, algunos mostrando resultados beneficiosos⁶⁻¹³ y otros sin encontrar beneficio sobre el manejo habitual en los centros en que se realizaron los estudios^{14,15}.

Nuestro grupo previamente reportó un caso de NET manejado exitosamente con IGEV¹⁶. En el presente trabajo se expone la experiencia acumulada a la fecha en el tratamiento de NET y SSJ/NET con IGEV.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio retrospectivo de 15 pacientes con diagnóstico de SSJ/NET o NET tratados con IGEV entre los años 1998 y 2006, hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Clínico de la Pontificia Universidad de Chile con diagnóstico de SSJ/NET o NET, excepto el paciente N° 1 que fue tratado en el Hospital de la Fuerza Aérea de Chile y los pacientes N° 8 y N° 14 que fueron asistidos en el Hospital de Urgencia de la Asistencia Pública.

El diagnóstico de SSJ/NET o de NET se basó en un cuadro clínico compatible (Figura 2): compromiso entre 10% y 30% y mayor a 30% de la superficie corporal, respectivamente, compromiso de mucosas y en todos los casos, antecedente de ingesta de fármacos a los que se les podía atribuir la causa del SSJ/NET o NET. El diagnóstico fue confirmado con estudio histopatológico. Todos los pacientes fueron evaluados por un mismo autor (Dra. Molgó), el resto de los autores sólo evaluó a algunos de ellos.

Para cada paciente se obtuvo la siguiente información: edad, sexo, droga sospechosa, tiempo desde el inicio de síntomas al uso de IGEV, dosis total de IGEV (g/kg), tiempo de respuesta al tratamiento con IGEV, patologías asociadas y evolución. Se definió como respuesta a IGEV la estabilización de las lesiones y el cese de la aparición de nuevas ampollas.

Los pacientes de este estudio, sin importar el centro donde se realizó la hospitalización, fueron manejados de la siguiente forma: suspensión inmediata de la o las drogas sospechosas, soporte vital, antibioticoterapia en caso de cultivos cutáneos positi-

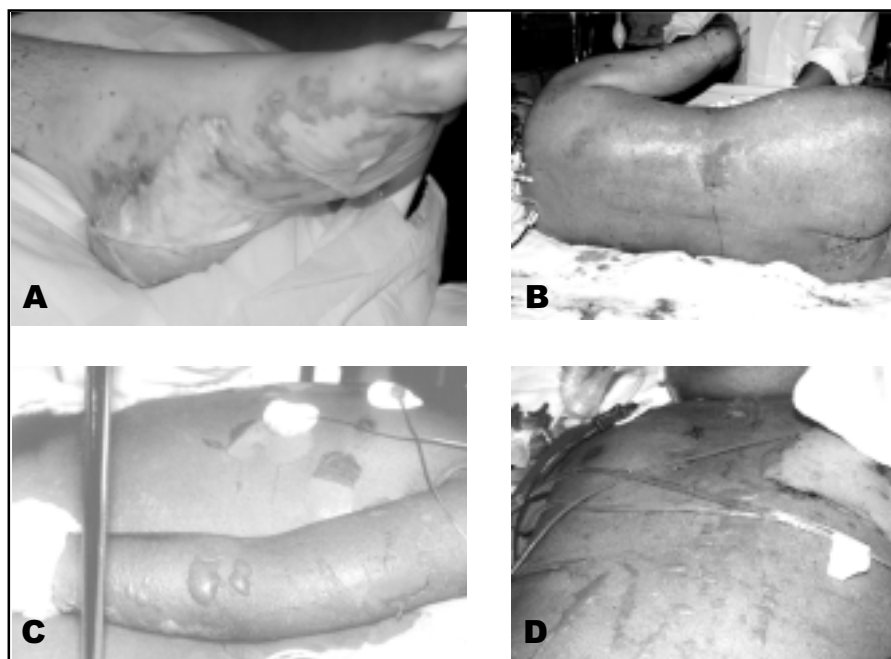


Figura 2. Pacientes. A: Desprendimiento dermo-epidérmico en calceñín. B: Paciente femenino de 56 años con dermatosis por IgA lineal, Net like. C: Paciente masculino de 11 años con LES, se observa signo de Nikolsky. D: Paciente con leucemia, se observa área de desprendimiento epidérmico y la formación de ampollas.

vos, manejo de las heridas con lubricación con vaselina estéril e inicio de IGEV dentro de las primeras 24 h desde el diagnóstico de SSJ/NET o NET, administrándose la dosis total en 3 a 4 días. No se administró corticoesteroides a los pacientes a no ser que a causa de su patología de base se encontraran en tratamiento corticoesteroidal prolongado.

El análisis de los datos se realizó utilizando el programa SPSS versión 10.0 para Windows, los resultados se expresan como promedio \pm desviación estándar.

RESULTADOS

Los datos de la historia clínica de los pacientes se resumen en la Tabla 1. La distribución por sexo fue de 9 hombres y 6 mujeres, con una edad promedio de $31,9 \pm 22,7$ años. En la mayoría de los pacientes habían varias drogas involucradas en el desarrollo de la enfermedad y, por tanto, fue imposible discriminar cuál fue la droga causal con certeza, aunque se encontró con frecuencia el uso de AINES, anticonvulsivantes y antibióticos.

Tres de los pacientes de este estudio eran previamente sanos al momento de desarrollar la NET; sin embargo, la mayoría del grupo estudiado presentaba antecedentes de patologías reumatológicas, hematológicas, infecciosas o cutáneas crónicas al momento de presentar la NET.

La infusión de IGEV se inició en promedio a los $3,8 \pm 1,2$ días desde el inicio de las lesiones y dentro de las primeras 24 h del diagnóstico, la dosis promedio de IGEV recibida fue $2,3 \pm 0,6$ g/kg y la respuesta a IGEV fue observada en promedio a las $46,4 \pm 14,2$ h. Tres pacientes fallecieron, dos de ellos por falla orgánica múltiple (pacientes N° 1 y N° 8), los demás fueron dados de alta en promedio a los $19,8 \pm 6,6$ días. Sólo un paciente presentó efectos adversos a la IGEV (paciente N° 10, insuficiencia renal aguda secundaria). Todos los pacientes fueron dados de alta con hiperpigmentación post-inflamatoria, sin secuelas de otro tipo, salvo un paciente de 4 años que desarrolló ceguera por opacidades corneales.

DISCUSIÓN

La NET corresponde a una condición aguda, potencialmente mortal, con extenso desprendi-

miento cutáneo mucoso y un severo compromiso del estado general.

Aproximadamente 80% de los casos de NET son inducidos por drogas, pero se han propuesto otras etiologías como infecciones (micoplasma y Klebsiella), neoplasias y reacciones injerto v/s huésped¹⁷. El riesgo de desarrollar NET es mayor con las sulfonamidas, aminopenicilinas, quinolonas, cefalosporinas, acetaminofeno, carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, oxicam, AINES, alopurinol y corticoesteroides. En aquellos medicamentos de uso crónico el riesgo se concentra en las primeras 8 semanas de uso¹¹.

El manejo de la NET requiere de un reconocimiento precoz, suspensión inmediata de cualquier agente potencialmente gatillante y derivación pronta a un centro con unidad de cuidados intensivos. Estos pacientes requieren de un manejo especializado desde el punto de vista hidroelectrolítico, nutricional, analgésico y medidas cuidadosas de aislamiento con la finalidad de evitar sobreinfecciones bacterianas¹.

Múltiples tratamientos han sido propuestos para los pacientes con NET tales como el uso de corticoides, pentoxifilina, ciclosporina y ciclofosfamida¹⁸. Con respecto al uso de corticoides en NET, los estudios retrospectivos en niños y adultos han sugerido que su uso podría asociarse con una mayor morbilidad (infección, hemorragia digestiva, hospitalización prolongada), por lo cual debieran ser evitados^{6,7}.

En la fisiopatología de NET datos de laboratorio han demostrado que la apoptosis súbita y extensa que sufren los queratinocitos sería secundaria a una sobreexpresión de FasL⁵. FasL interactúa con su receptor, Fas, en la superficie de los queratinocitos y causa que éstos rápidamente inicien el proceso de apoptosis. Estas observaciones sugirieron que bloquear la unión de estas proteínas por medio del uso de IGEV potencialmente interferiría el proceso de apoptosis observado en la NET. Viard et al, utilizaron una terapia basada en el uso de IGEV⁵ en 10 pacientes con SSJ/NET o NET obteniendo excelentes resultados. Desde entonces un número importante de casos y pequeñas series han sido reportados⁶⁻¹³, apoyando el uso de IGEV como tratamiento de la NET.

Con respecto al momento de inicio de la terapia con IGEV, sólo el estudio de Yeung et al¹⁹ ha evaluado de forma directa la influencia del

Tabla 1. Pacientes y evolución

Pcte	Edad/ sexo	Droga	IGEV total (g/kg)	Inicio lesiones (días)	Respuesta a IGEV (horas)	Patología asociada	Evolución
1	15/M	Metotrexato	2	2	48	Leucemia Sepsis FOM	Fallece al día 15
2	11/M	Lamotrigina Cotrimoxazol	2	2	24	LES Inmsup. BNM	Alta a los 32 días
3	12/M	Ibuprofeno Nimesulida	2	5	48	BNM	Alta a los 20 días
4	4/M	Ciclobenzaprina Ibuprofeno Pseudoefedrina Aciclovir	2	5	48		Alta a los 21 días, ceguera
5	8/F	Lamotrigina	3	5	48	Epilepsia	Alta a los 8 días
6	11/M	Ibuprofeno Nimesulida Pseudoefedrina	2	4	72		Alta a los 17 días
7	18/M	Paracetamol	2	3	48		Alta a los 22 días
8	38/F	Metamizol	1.6	5	24	BNM ARD FOM	Fallece a los 5 días
9	48/F	Hidroxicloroquina	3	5	48	LT	Alta a los 14 días
10	67/M	Sulfoguanidina	2	5	48 SS	VIH	Alta a los 30 días
11	27/M	Fenoftaleína Clormezanona AINE	1,6	4	24	IAMa Pancreatitis Diarrea	Alta a los 15 días
12	45/F	Metotrexato Prednisona Ibuprofeno	3	3	72	AR	Alta a los 17 días
13	46/F	Ketoconazol Metamizol	3	2	48	AR	Alta a los 20 días
14	72/M	Fenitoína	3	4	48	VIH	Fallece a los 5 días
15	56/F	Cefazolina Acitretin	2.8	3	48	Psoriasis pustular IgA-lineal	Alta a los 21 días

Pcte: Paciente

M: Masculino

F: Femenino

Inmsup: Inmunosupresión

ARD: Distress respiratorio

IAMa: Infarto agudo al miocardio antiguo

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana

IGEV: Inmunoglobulina endovenosa

FOM: Falla orgánica múltiple

LES: Lupus eritematoso sistémico

BNM: Bronconeumonía

LT: Lupus túbido

SS: Shock séptico

AR: Artritis reumatoide

factor tiempo en NET tratada con IGEV. Compararon 10 controles históricos de NET con 6 pacientes que recibieron 1 g/kg/día por 3 días consecutivos de IGEV. Los resultados de este estudio mostraron una supervivencia de 83,3% en los pacientes tratados, a pesar de que 53% del área corporal se encontraba comprometida por NET y que el uso de IGEV dentro de los primeros 4 días desde el inicio de los síntomas se relacionaba con una detención precoz del desprendimiento cutáneo y una recuperación más rápida, al compararlos contra los controles históricos, aunque no se alcanzó significación estadística. El único paciente tratado con IGEV en esta serie que falleció, recibió terapia a los 7 días de evolución. De acuerdo con estos datos y con los del estudio de Prins et al⁷, en que también se observó que un inicio precoz (7 ± 6 días) de la IGEV en pacientes con NET, se asocia con una menor mortalidad en comparación con un inicio tardío (10 ± 4 días), se puede suponer que si el tratamiento se inicia después de 6 días desde el inicio de los síntomas, la probabilidad de una respuesta exitosa es menor.

Por otra parte, se han publicado trabajos que no mostrarían efecto en cuanto al uso de IGEV en NET. Shortt et al¹⁴ compararon 16 pacientes que recibieron una dosis promedio de $0,7 \pm 0,2$ g/kg/día de IGEV por 4 ± 1 días con controles históricos de su centro, y no encontraron diferencias significativas en la estadía hospitalaria, tiempo de soporte ventilatorio, SIRS, falla multiorgánica, sepsis y mortalidad. A pesar de estos hallazgos, sí reportan una tendencia a menor progresión de las lesiones cutáneas, ya que se logró detener el proceso en 47% de los pacientes tratados contra 18% en los controles ($P = 0,299$). De la misma forma Brown et al¹⁵, utilizando el índice SCORTEN, que predice el pronóstico en pacientes con NET basándose en la edad, frecuencia cardíaca, superficie corporal desprendida, historia de neoplasia, nitrógeno ureico, bicarbonato sérico y glicemia al ingreso, compararon 24 pacientes tratados con una dosis estándar de IGEV de 400 mg/kg/día por 4 días (1,6 g/kg) contra 21 controles históricos, la mortalidad global del grupo tratado fue de 41,7% y en los controles de 28,6% ($P = 0,5$), al analizar los datos en subgrupos según su puntaje de SCORTEN no se encontraron diferencias de mortalidad. En ese mismo estudio sí se encontró una mayor incidencia de complicacio-

nes en el grupo que recibió IGEV ($2,8 \pm 1,7$ v/s $1,7 \pm 1,7$, $P < 0,05$).

En la experiencia de nuestro grupo, si bien algunos pacientes de nuestra serie llevaban varios días hospitalizados, el uso de IGEV dentro de las primeras 24 h de realizado el diagnóstico de SSJ/NET o NET, la infusión de IGEV 0,7 a 1 g/kg/día por 3 ó 4 días en adultos, y 1 g/kg/día en niños, combinada con terapia de soporte habitual para el manejo de grandes quemados de nuestro centro, fue útil y segura para tratar a los pacientes con SSJ/NET y NET, permitiendo una rápida interrupción del cuadro, 24 a 48 horas después de su administración.

Otro aspecto muy importante en el manejo de los pacientes con NET es el manejo oftalmológico ya que se ha descrito una incidencia de 24% de secuelas oftalmológicas producto de esta patología²⁰. Los pacientes con SSJ y NET presentan una inflamación severa de la conjuntiva tarsal y del borde palpebral en conjunto con una alteración de la composición lipídica lacrimal, lo que en conjunto llevan al desarrollo de sinequias palpebrales y lesiones corneales que amenazan la visión²¹. Hasta el momento ninguno de los estudios que ha evaluado el uso de IGEV en SSJ/NET o NET ha reportado el efecto de tal intervención sobre el desarrollo de secuelas oculares, por lo que la baja incidencia de éstas en nuestra serie pudiese ser efecto del uso de IGEV, pero hacen falta series con mayor número de pacientes.

En concordancia con estudios internacionales, creemos que, si bien la evidencia actual sobre el uso de IGEV en NET es contradictoria y la realización de estudios prospectivos controlados y con doble ciego es difícil, dado la baja incidencia de esta patología, a la luz de lo que hoy se sabe y de acuerdo con la experiencia de nuestro grupo; en el tratamiento de los pacientes con NET resulta fundamental realizar una confirmación histológica, hospitalización en una unidad de cuidados intensivos donde sean estudiados en búsqueda de sobreinfección de las lesiones cutáneas y reciban cuidados similares a los que reciben los grandes quemados, se inicie precozmente en la evolución el uso de IGEV y se detecte una eventual deficiencia de IgA para evitar reacciones anafilácticas en estos pacientes producto de la infusión de IGEV.

REFERENCIAS

1. ROUJEAU JC, STERN RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med* 1994; 331: 1272-85.
2. BECKER DS. Toxic epidermal necrolysis. *Lancet* 1998; 351: 1417-20.
3. GHISLAIN PD, ROUJEAU JC. Treatment of severe drug reactions: Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis and hypersensitivity syndrome. *Dermatol Online J* 2002; 8: 5.
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: 92-6.
5. VIARD I, WEHRLI P, BULLANI R, SCHNEIDER P, HOLLER N, SALOMON D ET AL. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science* 1998; 282: 490-3.
6. TRENT JT, KIRSNER RS, ROMANELLI P, KERDEL FA. Analysis of intravenous immunoglobulin for the treatment of toxic epidermal necrolysis using SCORTEN: The University of Miami Experience. *Arch Dermatol* 2003; 139: 39-43.
7. 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.
8. BACHOT N, REVUZ J, ROUJEAU JC. Intravenous immunoglobulin treatment for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a prospective non-comparative study showing no benefit on mortality or progression. *Arch Dermatol* 2003; 139: 33-6.
9. TRISTANI-FIROUZI P, PETERSEN MJ, SAFFLE JR, MORRIS SE, ZONE JJ. Treatment of toxic epidermal necrolysis with intravenous immunoglobulin in children. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 548-52.
10. METRY DW, JUNG P, LEVY ML. Use of intravenous immunoglobulin in children with stevens-johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: seven cases and review of the literature. *Pediatrics* 2003; 112(6 Pt 1): 1430-6.
11. CAMPIONE E, MARULLI GC, CARROZZO AM, CHIMENTI MS, COSTANZO A, BIANCHI L. High-dose intravenous immunoglobulin for severe drug reactions: efficacy in toxic epidermal necrolysis. *Acta Derm Venereol* 2003; 83: 430-2.
12. KIM KJ, LEE DP, SUH HS, LEE MW, CHOI JH, MOON KC ET AL. Toxic epidermal necrolysis: analysis of clinical course and SCORTEN-based comparison of mortality rate and treatment modalities in Korean patients. *Acta Derm Venereol* 2005; 85: 497-502.
13. NASSER M, BITTERMAN-DEUTSCH O, NASSAR F. Intravenous immunoglobulin for treatment of toxic epidermal necrolysis. *Am J Med Sci* 2005; 329: 95-8.
14. SHORTT R, GÓMEZ M, MITTMAN N, CARTOTTO R. Intravenous immunoglobulin does not improve outcome in toxic epidermal necrolysis. *J Burn Care Rehabil* 2004; 25: 246-55.
15. BROWN KM, SILVER GM, HALERZ M, WALASZEK P, SANDRONI A, GAMELLI RL. Toxic epidermal necrolysis: does immunoglobulin make a difference? *J Burn Care Rehabil* 2004; 25: 81-8.
16. ANDRESEN M, BOGHERO Y, MOLGÓ M, DOUGNAC A, DÍAZ O. Necrolysis epidérmica tóxica. Terapia en UCI con inmunoglobulinas intravenosas en un caso. *Rev Méd Chile* 2000; 128: 1343-8.
17. ROUJEAU JC. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or Toxic Epidermal Necrolysis. *N Engl J Med* 1995; 333: 1600-7.
18. MOLGÓ M, PALISSON F. Necrólisis epidérmica tóxica. *Rev Chilena Dermatol* 1998; 14.
19. YEUNG CK, LAM LK, CHAN HH. The timing of intravenous immunoglobulin therapy in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Clin Exp Dermatol* 2005; 30: 600-2.
20. POWER WJ, GHORAISHI M, MERAYO-LLOVES J, NEVES RA, FOSTER CS. Analysis of the acute ophthalmic manifestations of the erythema multiforme/Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis disease spectrum. *Ophthalmology* 1995; 102: 1669-76.
21. DI PASCUALE MA, ESPANA EM, LIU DT, KAWAKITA T, LI W, GAO YY ET AL. Correlation of corneal complications with eyelid cicatricial pathologies in patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis syndrome. *Ophthalmology* 2005; 112: 904-12.