

Odinofagia y lesiones cutáneas en paciente con metástasis cerebrales

I. García Sánchez^a, E. Chavarria Mur^b, J. Avilés Izquierdo^b, F. Molina Sánchez-Cabezudo^a,
E. Vera López^a y C. Gilsanz Fernández^a

Servicios de ^aMedicina Interna y ^bDermatología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Caso clínico

Se trata de un varón de 72 años con un ingreso hace un mes por crisis comiciales secundarias a metástasis cerebrales sin tumor primario conocido. Se inició tratamiento con fenitoína y corticoides, con adecuado control de las crisis, quedando pendiente realizar biopsia cerebral.

El paciente acude de nuevo al hospital por malestar general, tos sin expectoración, anorexia y astenia junto con una intensa odinofagia y lesiones cutáneas en tronco, espalda y genitales. En la exploración cutánea el paciente mostraba lesiones descamativas en la mucosa oral, en los labios y la zona perioral (fig. 1). En tronco y espalda presentaba lesiones maculoeritematosas de tono pardusco, no pustulosas ni pruriginosas, que con el roce provocaban despegamiento epidérmico (Nikolski positivo) (fig. 2). El resto del examen físico era normal. En las pruebas de laboratorio destaca una leve anemia normocítica normocrómica (hemoglobina [Hb]: 9,9 g/dl) con ligera elevación de la velocidad de sedimentación globular (VSG) (24 mm/h), proteína C reactiva (PCR) (13,4 mg/h), alanino aminotransferasa (ALT) (47 UI/l), gammaglutamil transpeptidasa (GGT) (244 UI/l), hipoproteinemia (proteínas totales: 5,5 g/dl), el resto de los parámetros bioquímicos estaban dentro de los límites normales. Las serologías para el virus de la hepatitis C (VHC), virus de la hepatitis B (VHB), virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), micoplasma, lúes, monostest, citomegalovirus y toxoplasma fueron negativas. La baciloscopias en esputo y piel fueron negativas. El exudado faríngeo fue negativo para hongos. Se realiza biopsia cerebral con resultado microscópico de metástasis cerebrales de estirpe no filiada.



Fig. 1. Lesiones descamativas en mucosa oral, labios y zona perioral.



Fig. 2. Lesiones maculoeritematosas en espalda.

Evolución

Ante la sospecha diagnóstica se retiró la fenitoína, iniciándose tratamiento con ácido valproico. Se realizó biopsia cutánea cuyo examen microscópico (figs. 3 y 4) mostró degeneración vacuolar basal con queratinocitos necróticos con escaso infiltrado inflamatorio en dermis.

Se inició tratamiento con ciclosporina (4 mg/kg/d); a los diez días de tratamiento mejoraron las lesiones cutáneas y disminuyó la intensa odinofagia. A pesar de esta mejoría, el paciente presentó un empeoramiento clínico importante, falleciendo a consecuencia de su proceso tumoral.

Diagnóstico

Necrólisis epidérmica tóxica (NET) secundaria a fenitoína en paciente con metástasis cerebrales.

Comentario

La NET y el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) son las reacciones cutáneas a fármacos con mayor morbilidad¹; su incidencia es baja, del 0,4% al 1,2% por millón de habitantes-años².

La NET y el SSJ presentan hallazgos histológicos similares y los mismos fármacos responsables, sugiriéndose que son dos procesos dentro de un mismo espectro continuo de enfermedad. Ha habido controversia entre la relación de estas reacciones con el eritema multiforme (EM), pero este último es un cuadro benigno, autolimitado, esencialmente postinfeccioso y caracterizado por lesiones en diana de predominio acral³.

Los fármacos implicados más frecuentemente son los antibióticos, los anticomiciales y el alopurinol; con menor frecuencia antiinflamatorios no esteroideos y otros analgésicos; en general los procesos se pueden atribuir a cualquier fármaco². Habitualmente, el tiempo transcurrido varía de unos días a 2-3 semanas, en ocasiones hasta un mes. En el 4% de los casos no es posible reconocer el agente causal⁴.

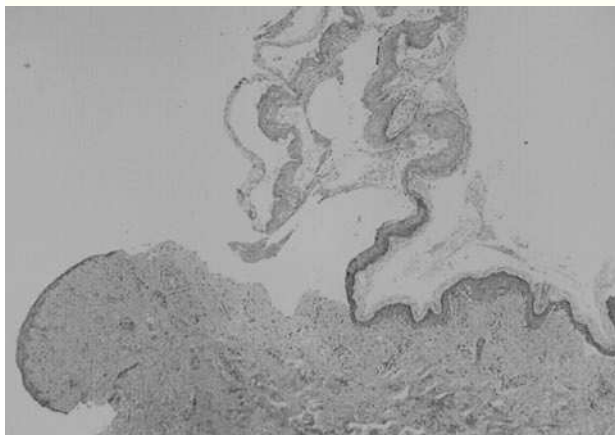


Fig. 3. Tinción hematoxilina-eosina: ampolla subepidérmica con intensa necrosis de queratinocitos y escaso infiltrado inflamatorio en dermis.

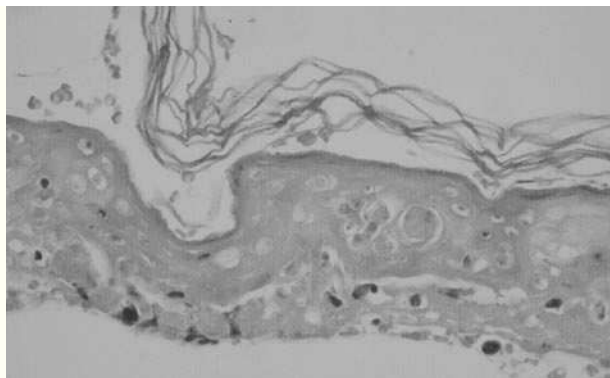


Fig. 4. Tinción hematoxilina-eosina: necrosis masiva de queratinocitos epidérmicos.

La patogenia de estos procesos no ha sido completamente aclarada. La hipótesis más aceptada es que los queratinocitos se ven afectados por una reacción inmune de citotoxicidad. Esta teoría se sustenta en la identificación a nivel de la epidermis lesionada de macrófagos y linfocitos CD8+ con marcadores de células citotóxicas⁴. La apoptosis parece ser responsable de la muerte celular, pero su mecanismo está poco claro; estudios recientes sugieren una sobreproducción de citoquinas que inducen la muerte celular⁵. Desde el punto de vista clínico estos cuadros van precedidos de un síndrome febril pseudogripal, posteriormente aparecen de forma más o menos brusca, una erupción con máculas eritematoso-purpúricas o en diana atípicas de inicio en cara, cuello y tronco. Las lesiones pueden extenderse a otras localizaciones, con tendencia a la confluencia y la aparición de ampollas flácidas y amplias erosiones, con el característico signo de Nikolsky positivo. El SSJ presenta una extensión de despegamiento epidérmico menor del 10%, en cambio en el NET es mayor del 30%. Es frecuente la afectación de mucosas como la oral, ocular e incluso la pulmonar e intestinal⁶.

El tratamiento de soporte incluye monitorización estricta de la situación hemodinámica, la función respiratoria y el nivel de conciencia, esencial para el adecuado control del SSJ/NET⁷; así como el uso de analgésicos y anestésicos tópicos y adecuada limpieza de las superficies afectadas⁸. El uso de antibióticos profilácticos es opcional; en los últimos estudios se aconseja la vigilancia y la toma de cultivos diarios e iniciar un tratamiento antibiótico orientado, evitando las resistencias y complicaciones⁷. El tratamiento específico de estos procesos es controvertido, atribuyéndose erróneamente su eficacia con la propia evolución natural⁷. Se han utilizado distintos fármacos; los de mayor eficacia son las inmunoglobulinas intravenosas (1 g/kg/d), ciclofosfamida (300 mg/kg/d) y ciclosporina (4,5 mg/kg/d)⁴. El tratamiento con corticoides es discutible; algunos pacientes han presentado una buena evolución y en cambio otros un empeoramiento clínico, e incluso algunos autores le atribuyen un papel etiológico².

Hasta el momento no existe ninguna estrategia terapéutica que frene la evolución de la enfermedad; ade-

más muchos fármacos presentan efectos secundarios potencialmente graves, valorándose la relación riesgo beneficio de forma individualizada; en algunos casos se aconseja el tratamiento de soporte como única medida terapéutica⁷.

BIBLIOGRAFÍA

1. Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med*. 1994;331:1272-85.
2. Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med*. 1995;333:1600-7.

3. Auquier-Dunant A, Mochenhaupt M, Naldi L, Correia O, Schröder W, Roujeau JC. Correlations between clinical patterns and causes of erythema multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol*. 2002;138:1019-24.
4. Fritsch PO, Sidoroff A. Drug-induced Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Am Clin Dermatol*. 2000;1(6):349-60.
5. Paul C, Wolkenstein P, Adle H, Wechsler J, Gardon HJ, Revuz J, et al. Apoptosis as a mechanism of keratinocyte death in toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol*. 1996;134:710-4.
6. Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, Shear NH, Naldi L, Roujeau JC. Clinical classification of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome and erythema multiforme. *Arch Dermatol*. 1993;129:92-6.
7. García-Doval I, Roujeau JC, Cruces MJ. Necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson: clasificación y actualidad terapéutica. *Actas Dermosifilg*. 2000;91:541-51.
8. Arévalo JM, Lorente JA. Tratamiento de la necrólisis epidérmica tóxica. *Med Clin (Barc)*. 1998;11:27-31.