

## ***Necrolisis epidérmica tóxica***

(Presentación de un caso)

Por el Dr. JOSÉ ALFONSO ARMENTEROS

Historia clínica No. 314062.

V. R. K.—de 61 años de edad y de la raza negra.

*Antecedentes familiares:*—Sin importancia.

*Antecedentes personales:*—Desde hace 4 años padece de diabetes; se inyecta periódicamente con Insulina, de acuerdo con el nivel de su glicemia.

*Antecedentes de la enfermedad actual:*—Por haber tenido una infección urinaria le indicaron un producto comercial a base de *sulfametoxipiridazina*, a la dosis de dos comprimidos diarios, de los que llegó a tomar un total de 21. Después de una semana, aproximadamente, de estar usando esta medicación sintió malestar general con astenia, anorexia y, más tarde, fiebre de 38 grados C. con sudores y escalofríos; tres días después aparece la erupción por la espalda, región lumbar, cara, brazos, pecho y abdomen, que se acompañaba de intenso prurito y dolor epigástrico, requiriendo este último una medicación especial, ya que resultaba sumamente molesto para la enferma.

*Examen:*—La afección comienza por un eritema de color rojo violáceo, que en algunas regiones muestra un aspecto purpúrico. En la espalda, región lumbar y cara forma extensas placas, en cuyo centro la piel se desprende y puede hacerse deslizar fácilmente sobre el plano subyacente, como ocurre con el signo de Nikolsky.

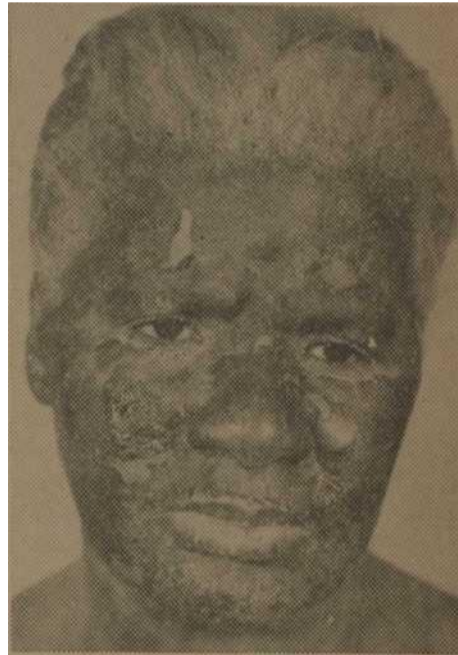


Fig. 1.

En los miembros superiores, pecho y muslos, el eritema comienza con un diámetro aproximado de un centímetro, pero notándose que en su centro la piel se ha desprendido en una superficie de uno o dos milímetros de tamaño; estas lesiones eritematosas crecen y tienden a fusionarse, muchas

de ellas, para formar grandes placas, semejantes a las anteriores. Las piernas, pies y manos se hallaban indemnes.

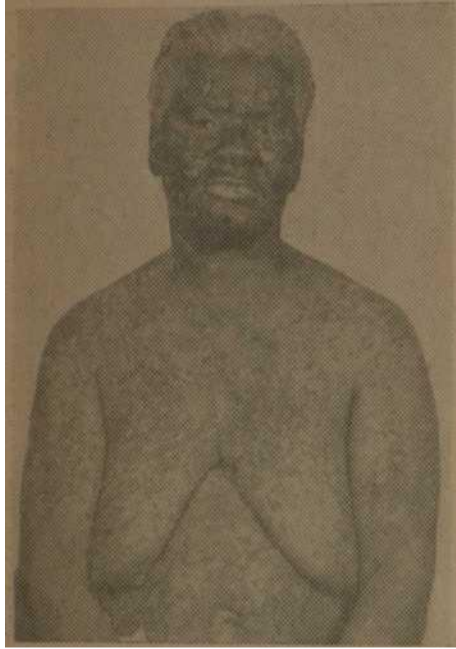
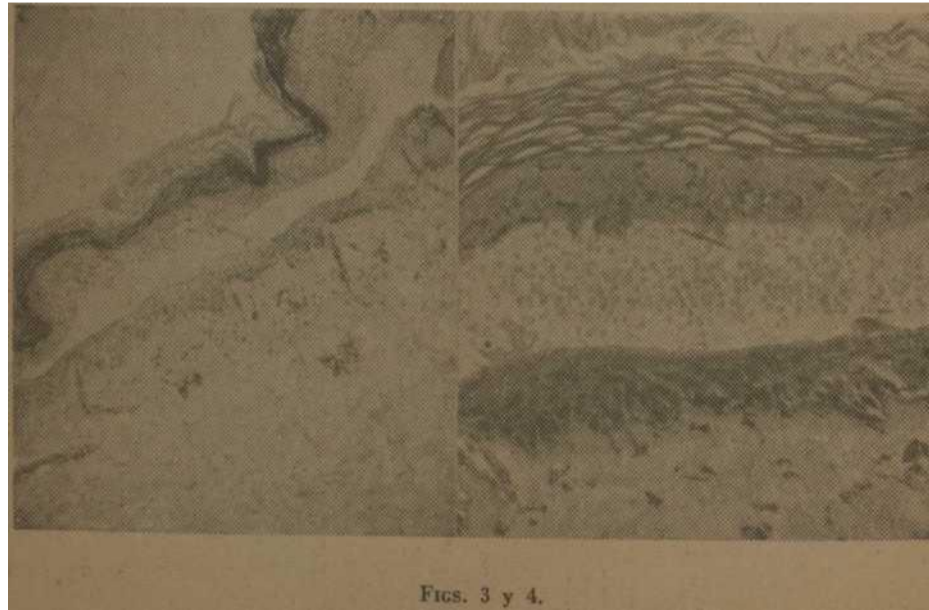


Fig. 2.

Después de transcurridas varias horas o breves días, es secretado un líquido amarillento debajo de la piel desprendida,

dando lugar a la formación de grandes ampollas en las placas mayores y vesículas en las menores, pero éstas tienden a crecer, la mayor parte de ellas, hasta alcanzar las dimensiones de las ampollas. Debido al roce de los vestidos o tal vez espontáneamente, esas lesiones se abren y dejan al descubierto una superficie erosionada y secretante; evidentemente, recuerda una quemadura de segundo grado. Se observó, asimismo, una placa equimótica que invadía todo el talón izquierdo.

Coincidiendo con el brote eruptivo de la piel, las mucosas también presentaban alteraciones. Existía una intensa congestión de la conjuntiva y pequeñas erosiones del borde palpebral; en los orificios nasales habían, igualmente, erosiones que pronto se cubrían de costras rojizas; en los labios, estas erosiones eran más notables, y se observaba, además, un ligero edema de la región, pero en la mucosa bucal no se notaban modificaciones ni la enferma se quejaba de ningún síntoma subjetivo existente en ese lugar; las mucosas vaginal y ano-rectal aparecían normales.



Figs. 3 y 4.

Los ganglios del cuello se encontraban ligeramente infartados, no así los de otras regiones.

La fiebre de 38 grados fue uno de los primeros síntomas observados, pero al aparecer la erupción ascendió a 40 grados, sosteniéndose de esa forma durante días, para descender después a 37, donde se mantuvo por cinco días más.

*Anatomía patológica:*—El corte muestra en toda su extensión una ampolla intraepidérmica, cuyo techo está formado por la capa córnea y restos de la capa mucosa; sus células presentan diferentes aspectos. Algunas de ellas son redondeadas, con desaparición de sus núcleos y puentes de unión; en otros lugares dichas células han perdido su estructura individual, apareciendo como masas homogéneas con restos nucleares y gránulos de melanina. Las bases de la ampolla está constituida, igualmente, por la capa mucosa, cuyas células han sufrido alteraciones semejantes a las que forman el techo, aunque los trastornos de necrosis no son tan intensos.

Las células de la capa basal se encuentran vacuoladas.

En el dermis papilar se observa la desaparición de las papilas, con hornogenización y necrosis de todo el tejido colágeno. Algunos capilares se encuentran dilatados y existe un ligero infiltrado perivascular linfocitario. Las alteraciones de la colágena se presenta también en el dermis medio y profundo.

El contenido de la ampolla está formado por restos celulares y gran cantidad de hematíes.

“Observando el Dr. Burgos otro corete de la propia enferma, nos remite la siguiente descripción:—Se observa una vesícula un tanto colapsada, constituida a expensas de una “acantolisis extensa, y que contiene ‘material sero-hemático y detritus ‘celulares. El epitelio subyacente y “vecino muestra edema intra e intercelular y aparente iniciación de

nuevas vesículas. En el dermis superficial existe una vasodilatación venular y edema; escasos mononucleares de distribución perivascular. El cuadro histológico es compatible con un “brote agudo de pénfigo.”

*Datos del laboratorio:*— Glicemia: 226. Eritrosedimentación: 86. Proteínas totales: 6.40. Serina: 3.34 y Globulina: 3.06.

Hemocitograma: Hemoglobina: 10.4; hematíes: 3.710.000; leucocitos: 10.000. Segmentados: 75%; linfocitos: 22%; monocitos: 2%; eosinófilos: 1%. Oligocromía.

Orina:—Vestigios de albúmina; algunos piocitos; epitelio algo numeroso y abundantes leucocitos.

*Etapa final:*— Hacia el décimo día el eritema casi había desaparecido; la erosiones no eran ya exudativas e iban recubriéndose de piel normal, mientras que una descamación furfurácea nos in. dicaba que el proceso se encontraba en franca regresión. El duodécimo día, sin embargo, apareció un forúnculo en la línea media de la frente, el cual llega a producir, en sólo algunas horas un edema de la región que también invadía los párpados, pero al tercero o cuarto día desapareció el estado inflamatorio después de haber evacuado el pus por medio de una pequeña intervención quirúrgica.

Veintisiete días después del irticio de la afección observamos nuevamente a la enferma y encontramos que su piel se encontraba en estado normal.

#### *Revisión de la literatura*

Fue Alan Lyell quien en 1956 describió por primera vez una afección, observada en cuatro pacientes, que se asemejaba a una quemadura, y a la cual denominó *Necrolisis Epidérmica*

a *Tóxica*; sin embargo, parece que con anterioridad Ruskin (1948) dio a la publicidad un cuadro clínico, similar producido por la metilfeniletil hidantoina (Mesantoína) y empleando simplemente la denominación de "Dermatitis ampollar fulminante"; en igual sentido citaremos el caso reportado por Jaeger (1951), debido a las sales de oro, y el de Degos y colaboradores, el cual padecía al mismo tiempo de una leucemia monocítica subaguda.

Después de las observaciones de Lyell, la literatura internacional se ha enriquecido con algunas publicaciones, no muy numerosas, por cierto, si se tiene en cuenta el amplio uso de muchos medicamentos capaces de desencadenar este proceso. Los casos de Necrosis Epidérmica Tóxica reportados suman en total 28, incluyendo el nuestro. En Cuba no ha sido reportada esta afección con el nombre empleado por Lyell; solamente los doctores J. de los Santos y Figueredo (1961) publicaron un caso con el diagnóstico de "Dermatitis ampollar fulminante", producido por la Mesantoína que, como sucede con el paciente de Ruskin, tal vez pudiera corresponder a la Necrosis Epidérmica, de acuerdo con la causa imputada y los síntomas cutáneos, aunque no llegó a practicarse la biopsia para despejar la duda.

En concordancia con el criterio de Lyell, la mayoría de los autores estiman que la afección que estamos exponiendo se debe a la acción tóxica de varios factores, entre los cuales se encuentran, en primer lugar, las sustancias medicamentosas de diversa composición, como la tetraciclina, penicilina, sulfas, fenolftaleína, sales de oro, fenilbutazona, Amytal, suero antitetánico y mucho más; en término general podríamos decir, que cada caso

reportado ha sido producido por un medicamento diferente. Asimismo, se han dado a la publicidad algunos casos en los cuales el proceso comenzó por diarrea, inflamación faríngea, inflamación del aparato respiratorio y otitis o por vómitos e impétigo. En ciertos enfermos no fue posible descubrir ningún factor causal, bien fuera la ingestión de determinado medicamento o alguna alteración patológica.

La causa tóxica aceptada por Lyell es negada por otros autores. Soltermann opina que la Necrosis Epidérmica más bien se debe a factores alérgicos, y propone la denominación de "Epidermolysis Necroticans Combustiformis"; Baer y Witten creen, igualmente, que se trata de una erupción medicamentosa ocasionada por una hipersensibilidad alérgica, pero se oponen a la modificación del nombre original; Potter y colaboradores consideran esta afección como un "Pénfigo agudo" y Jaeger y Delacretaz la llaman "Eritrodermia Penfigoide".

La primera manifestación cutánea de la Necrosis Epidérmica es un eritema de matiz rojo violáceo que, frecuentemente, comienza por las nalgas y muslos. Transcurridas breves horas, la piel que cubre dicho eritema se vuelve flácida, cual si fuera una quemadura, como si se tratara de una ampolla que se hubiera abierto y la piel volviera a adosarse a los planos subyacentes. Algún tiempo después, las ampollas van apareciendo sucesivamente debido al derrame líquido que ocurre debajo de la piel desprendida; a veces tienen un diámetro considerable, ocasionado por la fusión de las ampollas contiguas, en cuyo caso remeda con absoluta exactitud a una quemadura de segundo grado; también a veces son, al comienzo, tan pequeñas que parecen vesículas, aunque posteriormente suelen crecer hasta alcanzar dimensiones ampollares.

Por lo común, estas lesiones no son tensas y con facilidad se abren; la piel se arrolla o se desprende, dejando al descubierto una superficie erosionada, roja y sangrante en ocasiones. El signo de Nikolsky puede existir, especialmente en las placas eritematosas o en la piel de la vecindad.

Subjetivamente, existe cierta sensibilidad y dolor, con frecuencia, precedido por un prurito más o menos marcado.

El síntoma general más destacado es la fiebre, que ha sido comprobado en la mayor parte de los casos; a veces ha ascendido hasta 41 grados C., pero en algunos enfermos la temperatura ha sido normal, aun cuando se encontraran en estado de suma gravedad.

Las mucosas no suelen quedar indemnes; — estomatitis úlcero-hemorrágica, conjuntivitis, blefaritis, queilitis, amigdalitis, faringitis, vaginitis y balanitis han sido observadas en muchos casos.

Las investigaciones del laboratorio descubren escasas alteraciones; sólo han podido comprobarse en algunos pacientes una leucocitosis con polinucleosis; en otros una ligera albuminuria. Las proteínas séricas y la profirina se han encontrado normales. El examen de las ampollas en busca de virus o bacterias patógenas ha resultado negativo.

El aspecto histológico muestra sus modificaciones, fundamentalmente, en la epidermis. La necrosis se observa en placas localizadas de la capa mucosa, pero en los casos en los cuales el proceso es de gran intensidad, a veces las diversas capas que forman la epidermis tienden a separarse entre sí, y en otras ocasiones, conservando su cohesión normal, la totalidad de la epidermis se separa del dermis subyacente. Las células epidermis sufren diferentes alteraciones:— edema, degeneración, picnosis, necrosis, etc.

En ciertos casos se ha comprobado que las modificaciones epidérmicas se extiende a lo largo del folículo y llegan hasta invadir la glándula sebácea, separándola del tejido conjuntivo que la rodea. Mientras tanto, en el dermis sólo ocurren alteraciones inespecíficas, como vasodilatación, infiltración de células inflamatorias y edema.

Entre los 28 casos publicados se han reportado siete muertos (25%), en los cuales la necropsia no ha descubierto lesiones específicas; solamente se ha encontrado, en el número limitado de casos autopsiados, una bronquitis y neumonía en una mujer embarazada, una glomerulonefritis en otro, y en un tercero una estenosis aórtica. En la mayoría de los enfermos, la afección sigue un curso favorable, y usualmente cura en dos o tres semanas sin dejar huellas, o a lo sumo, algunos trastornos de la pigmentación.

La Necrosis Epidérmica Tóxica tiende a recidivar con relativa frecuencia. Lyell ha referido que uno de sus casos ha tenido hasta cinco brotes eruptivos, aunque en la mayoría de los enfermos sólo se ha presentado una vez. También aparece en los antecedentes de algunos pacientes haber padecido de dermatitis medicamentosa del tipo de Erupción Fija, de Eritema Multiforme o del Síndrome de Steven-Johnson.

#### *Comentarios*

Nos llama la atención el hecho, que desde la descripción original de Lyell, hace 5 años, sólo existieran reportes de 28 observaciones, las que indudablemente, constituye una limitada casuística si se tiene en cuenta que los medicamentos imputados como causales se emplean ampliamente en la práctica médica. Probablemente, la frecuencia real de la Necrosis Epidérmica Tóxica no ha de ser tan reducida como expresan las estadísticas

internacionales, pues, según nuestro criterio, muchos casos pudieron pasar inadvertidamente debido a que se trata de una entidad que todavía tiene escasa divulgación. Consecuentemente, el objeto de este trabajo es aportar un caso más a la estadística, y al mismo tiempo, contribuir al mejor conocimiento de esta afección.

Tal vez sería innecesario expresar que, de acuerdo con la causa señalada por los autores, la Necrosis Epidérmica Tóxica es, realmente, una dermatitis medicamentosa; pero Lyell tuvo el mérito de haber individualizado el síndrome, llegando a señalar su factor responsable, y aunque este último, en lo que al mecanismo patogénico se refiere, no tiene la unánime aquiescencia de los investigadores que lo han estudiado, en cambio, todos ellos aceptan que se trata de una entidad sindrómica nueva. Nosotros sustentamos idéntico criterio, basado en las características clínicas constantes de la afección y en el aspecto histológico, amén de que, teniendo un origen medicamentoso, el cuadro sintomático tiene una apariencia peculiar, el cual difiere notablemente del de las reacciones cutáneas producidas por medicamentos, hasta ahora conocidas.

El nombre escogido por Lyell para denominar esta afección es objeto de crítica, que denota cierta inconformidad con la opinión del autor; de ahí las diferentes denominaciones que se han pro. puesto, pero según nuestro criterio, la diversidad de nombres tiende a complicar más el problema en vez de contribuir a resolverlo; por esa razón opinamos que el nombre original debe ser mantenido, o a lo sumo, suprimir del mismo la palabra *tóxica*, por la circunstancia de estar aún en discusión su patogenia.

También nos parece digno de comentar que, en nuestro caso, las lesiones eritematosas iniciales de los miembros y algunas de la cara

anterior del tórax, tenían el tamaño de un centímetro aproximadamente; aún en las más pequeñas, se notaba en su centro que la piel se hallaba laxa y podía desprenderse con facilidad por medio de las pinzas. Posteriormente, estas lesiones crecían, con tendencia a fusionarse la mayor parte de ellas, para ocupar de ese modo extensas zonas; más tarde, en el lapso de varias horas o de escasos días, aparecían ampollas y vesículas; estas últimas crecían después para aleazar el diámetro de las primeras. Contrariamente, algunas lesiones eritematosas no llegaron a formar ampollas, y pasado algunos días palidecieron y terminaron en una descamación furfurácea.

No practicamos la dosificación de la sulfa en la sangre o la comprobación en la orina, debido a que el caso llegó a nuestra sala cuando ya habían transcurrido varios días sin que la enferma ingiriera el medicamento; por ese motivo creímos que esas investigaciones resultarían inútiles. Aun cuando la literatura a nuestra disposición no señala a la sulfametoxipiridazina como causal de la Necrosis Epidérmica, consideramos que dicha sustancia medicamentosa fue la responsable de la afección de nuestra enferma, pues entre los antecedentes de ésta no aparece el dato de haber ingerido ninguna otra droga o sustancia tóxica o determinados alimentos en las dos o tres últimas semanas que procedieron a la aparición de las lesiones, que fueran capaces de producirlas; sin embargo, ella ingirió dos dosis diarias (1 gramo) por casi once días, es decir, que llegó a tomar, en total, 21 tabletas de Sulfametoxipiridazina, suspendiendo su uso tan pronto comenzó la erupción.

Se sabe que este tipo de droga puede engendrar reacciones cutáneas variables, según Lindsay y colaboradores, entre las cuales reportan una erupción buloja y

equimótica que, aunque no la identifican con la Necrosis Epidérmica, tiene con la misma una gran semejanza. Señalan a la vez los mencionados autores en su estudio estadístico, una mayor incidencia de reacciones cutáneas entre los pacientes que toman diariamente un gramo o más de Sulfametoxipiridazina.

Consideramos, pues, que existen fundadas razones para aceptar a la Sulfametoxipiridazina como la responsable de la dermatitis de nuestra enferma; sin embargo, teniendo en cuenta la posibilidad de recidivas de la Necrosis Epidérmica, la prueba decisiva sería la reproducción del cuadro clínico al administrar nuevamente el medicamento, pero por razones obvias rechazamos esta prueba.

Los autores últimamente citados refieren que las manifestaciones cutáneas se presentan dentro de los primeros cinco días en los enfermos que han tomado alguna sulfa en otras oportunidades, y aproximadamente en dos semanas en los cuales nunca se ha usado esta droga, en cualquiera de sus tipos.

A pesar de que aún no se ha logrado determinar con exactitud el mecanismo por el cual llegan a producirse hasta más de un 26% de reacciones cu-

táneas de diferentes tipos entre los enfermos que usan esta droga, estimamos que sulfametoxipiridazina constituye una medicación peligrosa, y sólo debe emplearse en casos precisos, no de manera rutinaria; tampoco su dosis diaria debe ser aumentada arbitrariamente, si se tiene en cuenta que el mayor porcentaje de dermatitis ocurre cuando se administran altas dosis.

#### Resumen

El autor publica un caso de Necrosis Epidérmica Tóxica, producida por la ingestión de Sulfametoxipiridazina.

Opina que esta afección ha sido escasamente divulgada, y por tanto, es poco conocida. Como entidad sindrómica no ha sido reportada en Cuba, y la literatura internacional a su disposición no hace referencia de ningún caso producido por la Sulfametoxipiridazina. Concluye el autor expresando que ésta es una droga peligrosa, pues produce hasta un 26% de reacciones cutáneas de diferentes tipos, y por lo tanto, estima que su uso sea limitado a casos precisos y su dosis no debe aumentarse arbitrariamente.

*Expresamos nuestra gratitud al Dr. Raúl Piñeyro por su colaboración en el estudio histológico.*

#### BIBLIOGRAFÍA

- BAER R. L. y WITTEN V. H.—Opinión Editorial del Year Book of Derm. and Syph. 1957-1958, pág. 157.  
BRIAN P., Robert A. y Alian L.—Toxic Epidermal Necrolysis. Arch. Derm. 82:903, 1960.  
LANG R. y Walker J.—Toxic Epidemial Necrolysis. Reseñado en Year Book of Derm. and Syph. 1957-1958, pág. 157.  
LINDSAY D. G., Prlina I., Bischoff A. J. y Becker W.—Cutaneous Reactions due to Sulfametaxipiridazino. A. M. A. Arch. Derm. 78:299, 1958.  
LYELL A.—Toxic Epidermal Necrolysis: An Eruption Resembling Scalding of the Skin. Brit. J. Derm. 68:355, 1960.

Dirección: Calle 100 No. 3141, Marianao.

- ROWELL N. R. y Thompson H.—Toxic Epidermal Necrolysis in patient with pulmonary Aspergillosis. Brit. J. Derm. 73:278, 1961.  
RUSKIN D. B.—Fulminating Dermatitis Bullosa Medicamentosa due to Mesantoin. J. A. M. A. 137:1031, 1948.  
SANTOS J. de los y Figueredo R.—Dermatitis Ampollar fulminante provocada por la Mesantoína.  
SOLTERMANN W.—Toxic Epidermal Necrolysis (Lyell). New Syndrome or specially severe form of Allergodermia (?). Reseñado por Year Book of Derm. and Syph. 1959-1960. pág. 138.