

Síndrome de lyell: reporte de un caso

Mario Elías Herrera Cedeño¹, Brenda Ileana Zúñiga Saá¹, Christian Ortega Loubon^{1*}

¹ Doctor en Medicina
Institución: Hospital Aquilino Tejeira.
Penonomé, Coclé. País: Panamá, Ciudad de Panamá

* **Correspondencia:**
Dr. Christian Ortega
Ciudad de Panamá, Zona 9A, Apartado: 0834-02203

E-mail: christlord26@gmail.com

Resumen

Las reacciones cutáneas se encuentran entre los tipos más comunes de efectos adversos medicamentosos que ocurren en el 2% de todos los tratamientos. Entre los síndromes cutáneos más graves se encuentra la necrólisis tóxica epidérmica. Es un Síndrome agudo, raro, con una incidencia a nivel mundial de 0.5-1.4 casos/millón de habitantes/año; que amenaza la vida con una mortalidad del 20-60%. Afecta más del 30% de la superficie corporal. Puede ocurrir a cualquier edad con un pico entre 46-63 años. Las mujeres representan 60% de los casos.

Presentamos un paciente masculino de 65 años de edad, sin antecedentes patológicos, que acude con historia de \pm 1 mes de evolución de artralgia en rodilla derecha asociado a limitación para deambular, manejado ambulatoriamente con prednisona por 30 días desarrollando posteriormente eritema generalizado pruriginoso que evoluciona a lesiones ampulares friables de tamaño variable que comprometen casi la totalidad de la superficie corporal.

Palabras clave: Síndrome de Lyell, síndrome de necrólisis epidérmica tóxica, reacción adversa medicamentosa, signo de Nikolsky.

Lyell's syndrome: case report

Abstract

Cutaneous reactions are among the most common adverse drug reactions that occur in 2% of all treatments. Toxic epidermal necrolysis is among the worse skin syndromes. It's an acute, rare syndrome with a worldwide incidence of 0.5-1.4 cases per million population/year, life-threatening with a mortality of 20-60%. It affects more than 30% of the body surface. It can occur at any age with a peak between 46-63 years. Women represent 60% of cases.

We present a 65 years old male patient, previously healthy, who was admitted with a history of \pm 1 month of arthralgia in his right knee associated with functional limitation to walk, he was treated with prednisone for 30 days as an outpatient, developing later generalized itchy, friable erythema that evolves to variable size ampullary lesions that involve almost the entire body surface.

Key words: Lyell's syndrome, toxic epidermal necrolysis syndrome, drug adverse reaction, Nikolsky's sign.

Introducción

Las reacciones cutáneas se encuentran entre los tipos más comunes de efectos adversos medicamentosos que ocurren en el 2% de todos los tratamientos. Entre los síndromes cutáneos más graves se encuentra el síndrome de necrólisis tóxica epidérmica (NET) o síndrome de Lyell. Es una dermatitis exfoliativa rara y devastadora, que se presenta como una reacción mucocutánea severa, aguda y episódica relacionada generalmente por fármacos y en menor proporción por infecciones. Su curso natural involucra la piel con una re-epitelización lenta y gradual.

Se caracteriza por áreas maculares de erupción cutánea rápidamente expansivas, con lesiones atípicas que involucran uno o más sitios mucosos (oral, conjuntival, urogenital, anal); la erupción coalesce hasta convertirse en eritema, necrosis y desprendimiento buloso de la epidermis de amplia distribución, semejando quemaduras de segundo grado.¹ El cuadro dermatológico se acompaña de afección sistémica severa con daño a órganos internos.

Desde que fue descrita por Allan Lyell en 1956, se han presentado avances importantes en su tratamiento, pero continúa siendo una condición aguda, que pone en riesgo la vida con una mortalidad del 20 al 60%.^{2,3}

Reporte de caso

Masculino de 65 años de edad, sin antecedentes patológicos conocidos, con historia de 1 mes de evolución de artralgia en rodilla derecha, asociado a limitación para la deambulación. Es manejado ambulatoriamente con prednisona 5 mg (1 tab v.o. c/d por 10 días, luego ½ tab v.o. c/d por 10 días, luego ¼ tab v.o. c/d por 10 días).

Refiere que posterior al tratamiento cursa con eritema y prurito generalizado y es manejado ambulatoriamente con metilprednisolona #1 dosis de 40 mg I.V. desarrollando descamación y flictenas generalizadas afectando también las mucosas.

Al examen físico, paciente en mal estado general, taquicárdico, febril (39 °C), hipertenso, con apariencia de gran quemado (90.5 % de superficie corporal total), con lesiones descamativas generalizadas que evolucionan a lesiones ampollares y úlceras que afectan tanto la piel como las mucosas conjuntival, oral, genital. (Figura 1, 2, 3)

Se maneja intrahospitalariamente con antibioticoterapia intravenosa. Adicionalmente se instauró cuidados generales de soporte como colocación de sonda nasogástrica para la alimentación oral, solución oftálmica de acetato de metilcelulosa para las úlceras oftálmicas, y cuidados de las úlceras en piel.

Posteriormente se traslada a la unidad de quemados en donde tiene una evolución tórpida y fallece a las 2 semanas.



FIGURA 1. Lesiones descamativas y ampollas generalizadas que comprometen también la mucosa genital.



FIGURA 2. Xeroftalmia severa que hasta produce úlcera en el epicanto medial e impide la apertura ocular normal.



FIGURA 3. Úlcera oral, y xerostomía que impedían abrir la boca.

Discusión

El síndrome de Lyell, Eritrodermia bulosa con epidermiólisis, Epidermiólisis aguda tóxica universal, Epidermiólisis aguda conbustiforme, Toxicodermis bulosa (Enfermedad de Ritter-

Lyell), Dermatitis bulosa aguda, Síndrome de Brocq-Lyell, Eritrodermia penfigoide o Necrólisis Epidérmica Tóxica como se conoce actualmente, es una enfermedad rara, de aparición súbita, que se caracteriza por la aparición de ampollas y la descamación extensa de la piel.⁴ Es la forma más severa de un espectro de síndromes, en donde se emplea cuando afecta \geq del 30% de la superficie corporal.⁵

Este caso representa el primer caso clínico reportado en Panamá hasta el momento. Esta enfermedad tiene una incidencia a nivel mundial de 0.5-1.4 casos/millón de habitantes/año.^{6,7} El pico de edad se da entre 46 – 63 años. En cuanto al sexo, hay un predominio en el sexo femenino (relación hombre:mujer, 1.6; 2)^{6,7} dato que difiere de nuestro caso, que corresponde a un paciente de 65 años, de sexo masculino.

Casi todos (sino todos) los casos son inducidos por fármacos.⁸ Del 80 al 95% de los casos de NTE son producidos por fármacos, principalmente anticonvulsivos, como la fenitoína y la carbamacepina, barbitúricos, antiinflamatorios no esteroideos derivados del oxicam, sulfonamidas, macrólidos y quinolonas y en menor proporción por infecciones, vacunas y por la enfermedad injerto-contra-huésped.⁹ En menos del 5% de los casos de NET no se identifican causas, considerándose idiopática. Esto difiere de nuestro caso, en el que la causa medicamentosa fue por un corticoide o un antiparasitario, medicamentos etiológicos poco frecuentes causantes de este padecimiento.

Los mecanismos patogénicos que conducen a la muerte de las células epidérmicas en áreas extensas son poco conocidos. Se han implicado factores genéticos y metabólicos, pero los aspectos inmunológicos son los que imperan. La apoptosis parece ser el mecanismo por el que las células citotóxicas inducen la muerte celular epidérmica.¹⁰ Los queratinocitos normales expresan en su superficie el antígeno Fas (CD95), un receptor transmembrana que al unirse al ligando de Fas (LFas) desencadena la apoptosis de la célula. Los pacientes con NET presentan grandes cantidades de LFas en sus queratinocitos.¹¹

Los síntomas iniciales son no específicos e incluyen fiebre, astenia, cefalea, odinofagia, náuseas, vómitos, mialgias y artralgias. La característica fundamental es la aparición posterior de una reacción cutánea papular súbita, eritematosa, en forma de diada, dolorosa, generalizada. Aparecen lesiones vesiculobullosas en la mucosa de las conjuntivas, nasal, oral, regiones vulvovaginales, anorrectales, uretrales, con formación de pseudomembranas comprometiendo la alimentación y micción.¹²⁻¹⁴ La piel se vuelve friable, que el menor roce ocasiona su desprendimiento, llamado signo de Nikolsky positivo^{15,16} (Figura 4). La extrema facilidad con que las ampollas se rompen, hacen que el paciente prontamente alcance el aspecto de un quemado de 2° grado.⁶ La piel cabelluda rara vez se afecta, similar a lo ocurrido en nuestro paciente.

El diagnóstico es más que todo clínico. Se realiza biopsia en donde se evidencia abundante queratinocitos necróticos dispersos a lo largo de la unión dermoepidermal, así como células mononucleares dentro de la epidermis.¹⁵ Estudios de inmuno-



FIGURA 4. Signo de Nikolsky. Desprendimiento buloso de la epidermis.

histoquímica, se llevan a cabo para descartar enfermedades autoinmunes.¹⁷

No existe un tratamiento unificado en el mundo debido a la baja incidencia del NET, los recursos en diferentes partes del mundo son variables y el abordaje terapéutico depende de los insumos con los cuales se disponga.⁶

1. Remoción inmediata de posibles desencadenantes. La identificación y retiro temprano del agente ofensor mejora el pronóstico.¹⁸ Esto no se dio en nuestro caso ya que el paciente fue re-intervenido con corticoide sin haber sido éste descartado como agente causal.
2. Cuidados de soporte.
 - a. Transferencia a unidad de quemados. Los principios de manejo son similares a la de los pacientes con quemadura. El pronóstico es mejor para los pacientes transferidos prontamente a unidad de quemados disminuyendo la mortalidad global versus aquellos transferidos más de 1 semana después.¹⁹ En nuestro caso fue transferido en menos de una semana.
 - b. Cuidados de la herida. La extensión de la lesión epidérmica debe ser evaluada diariamente y puede ser expresada como porcentaje del área de superficie corporal. El manejo óptimo no ha sido determinado.²⁰ Algunos centros especializados realizan desbridamiento quirúrgico e irrigación para remover epidermis necrótica,²¹ otros centros mantienen la piel lesionada intacta para que actúe como una cobertura biológica.²² Ambos manejos tienen equivalente tasas de supervivencia y re-epi-

telización. En este paciente se optó por conservar la piel intacta. Evitamos la aplicación de sulfadiazina de plata debido a que las sulfonamidas son uno de los agentes etiológicos más frecuentes.

- c. Fluidos y nutrición. Desbalances de fluidos y electrolitos pueden ocurrir de acuerdo a la pérdida transepidermica de agua, pero el remplazo de volumen es típicamente menor al de los pacientes quemados.^{23,24} Deben usarse calentadores corporales para evitar las pérdidas calóricas. La alimentación oral vía sonda nasogástrica es necesaria y debe ser iniciada tempranamente.
- d. Cuidado ocular. La atención inmediata y continua del compromiso ocular es recomendada para evitar complicaciones permanentes.²⁵ Se sugiere una consulta oftalmológica temprana, con exámenes regulares subsecuentes. Como mínimo debe ofrecerse lubricación diaria con gotas o ungüento, tal como se hizo con este paciente.
- e. Infecciones. Estos pacientes presentan un alto riesgo de infección y sepsis conllevando un aumento en la mortalidad. La profilaxis con antibióticos sistémicos no es rutinaria en los centros de quemados, sin embargo, esto es controversial.¹⁹ Se utilizan, en cambio, manejo estéril y procedimientos de aislamiento, cultivos seriados de piel, sangre, catéteres, y tubos urinarios y gástricos. Los antibióticos tópicos son comúnmente usados. Al paciente se le realizaron hemocultivos y urocultivos seriados. Durante su evolución intrahospitalaria, presentó datos de SIRS y el hemocultivo tomado al ingreso reportó crecimiento de bacilos Gram negativos a las 24 horas por lo que se hace el diagnóstico de sepsis y se inicia tratamiento con piperacilina + tazobactam y amikacina ajustado a su filtración glomerular.

3. Terapia adyuvante.

Más allá del cuidado de soporte no se han establecidos terapias universalmente efectivas para el NET.^{26,27} Sin embargo, hay experiencias extensas con diversas terapias, incluyendo glucocorticoides y gammaglobulina intravenosa. Sin embargo, ninguna de ellas ha sido estudiada en ensayos controlados. La **Tabla N° 1** muestra un resumen de las terapias más utilizadas.²⁸ No contamos con tratamiento de inmunoglobulina, otra de las razones por la cual fue trasladado a centro especializado.

TABLA 1. Tratamientos reportados para NET.

Tratamiento	NET
Corticoides sistémicos	Posiblemente dañina debido al incremento de las tasas de sepsis y re-epitelización deficiente
Inmunología intravenosa	Posible beneficio
Plasmaféresis	No evidencia de daño

Para estandarizar el grado de severidad y a la vez el pronóstico, se ha diseñado el SCORTEN, que es la más aceptada, evalúa los siguientes parámetros: edad, malignidad, taquicardia, superficie corporal inicial afectada, BUN, glucosa, y bicarbonato.²⁹ (**Tabla N° 2**) Nuestro paciente presentaba 5 puntos que corresponden a una mortalidad > 90%.

TABLA 2. Puntaje de Severidad SCORTEN.

Parámetro	Puntaje individual	SCORTEN (suma de puntajes)	Mortalidad predicha (%)
Edad > 40 años	1 pto	0-1 pto	3.2
Malignidad	1 pto	2 pts	12.1
Taquicardia (>120 lpm)	1 pto	3 pts	36.8
Exfoliación inicial > 10%	1 pto	4 pts	58.3
Ácido úrico > 28 mg/dL	1 pto	≥ 5 pts	90
Glucosa sérica > 252 mg/dL	1 pto		
Bicarbonato < 20 mEq/L	1 pto		

Referencias

- Avakian R, Flowers FP, Araujo O et al. Toxic epidermal necrolysis: a review. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25: 69-79
- McGee T, Munster A. Toxic epidermal necrolysis syndrome: Mortality rate reduced with early referral to Regional Burn Center. *Plast Reconstr Surg* 1998; 102(4): 1018.
- Ducic I, Shalom A, Rising W, Nagamoto K, Munster A. Outcome of patients with toxic epidermal necrolysis syndrome revisited. *Plast Reconstr Surg* 2002; 102(3): 768.
- Dolan PA, Flowers FP, Sheretz EF. Toxic epidermal necrolysis. *Journal of Emergency Medicine* 1989; 7(1): 65-9.
- Ruiz M. R. Acute disseminated toxic epidermal necrolysis types 1, 2, and 3: study of 60 cases. *J Am Acad Dermatol* 1895; 13: 623-625.
- Ortiz J, Moreno M, Guadarrama E, et al. Necrólisis tóxica epidérmica. *An Med Asoc Med Hosp ABC* 2001; 46 (1): 40-46.
- Lyell A. Toxic epidermal necrolysis: an eruption resembling scalding of the skin. *Br J Dermatol* 1956; 68: 355-361.
- García I, Roujeau J. Necrólisis epidérmica tóxica y Síndrome de Stevens-Johnson: clasificación y actualidad terapéutica. *Actas Dermosifiliogr* 2000; 91: 541-551.
- Revuz JE, Roujeau JC. Advances in toxic epidermal necrolysis. *Semin Cutan Med Surg* 1996; 15: 258-266.
- Paul C, Wolkenstein P, Adle H, Wechsler J, Garchon HJ, Revuz J, Roujeau JC. Apoptosis as a mechanism of keratinocyte death in toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol* 1996;134:710-4.
- Peñas PF, Ríos L, Buezo GF, García-Díez A. Apoptosis. Revisión de mecanismos moleculares e implicaciones en dermatología. *Actas Dermosifiliogr* 1998;89:3-13.

12. Magnelli M, Flores P, et al. Necrólisis epidérmica tóxica inducida por fármacos. Caso Clínico. Cirugía Plástica Iberoamericana 2008; 34 (4): 305-312.
13. Pacheco L., Sánchez MA., Sánchez DL.: "Síndrome de Stevens Johnson. Presentación de un caso". Rev. Cubana Pediatr. 2001, 73 (4): 240.
14. Ringheanu M. Et al.: "Toxic epidermal necrolysis in children. An update". Clin. Pediatr. 2000, 39 (12): 687.
15. Díaz De León M, Moreno-Santillán A, González-Díaz J. Necrólisis epidérmica tóxica. Cir Ciruj 2006; 74: 37-40.
16. Gutiérrez-Salgado J, Argüelles J, González M. Necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell). Cir Plast 2005: 15(3): 158-162.
17. Harr T, French L. Severe Cutaneous Adverse Reactions: Acute Generalized Exanthematous Pustulosis, Toxic Epidermal Necrolysis and Stevens-Johnson Syndrome. Med Clin N Am 94 (2010) 727-742
18. 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 Mar;136(3):323-7.
19. Palmieri TL; Greenhalgh DG; Saffle JR; Spence RJ; Peck MD; Jeng JC; Mozingo DW; Yowler CJ, et al. A multicenter review of toxic epidermal necrolysis treated in U.S. burn centers at the end of the twentieth century. J Burn Care Rehabil. 2002 Mar-Apr;23(2):87-96.
20. Ying S; Ho W; Chan HH. Toxic epidermal necrolysis: 10 years experience of a burns centre in Hong Kong. Burns. 2001 Jun;27(4):372-5.
21. Spies M; Sanford AP; Aili Low JF; Wolf SE; Herndon DN. Treatment of extensive toxic epidermal necrolysis in children. Pediatrics 2001 Nov;108(5):1162-8.
22. Dorafshar AH; Dickie SR; Cohn AB; Aycock JK; O'Connor A; Tung A; Gottlieb LJ. Antishear therapy for toxic epidermal necrolysis: an alternative treatment approach. Plast Reconstr Surg. 2008 Jul;122(1):154-60.
23. Pruitt, BA Jr. Burn treatment for the unburned. JAMA 1987; 257:2207
24. Mayes T; Gottschlich M; Khoury J; Warner P; Kagan R. Energy requirements of pediatric patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. Nutr Clin Pract. 2008 Oct-Nov;23(5):547-50.
25. Chang YS; Huang FC; Tseng SH; Hsu CK; Ho CL; Sheu HM. Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis: acute ocular manifestations, causes, and management. Cornea. 2007 Feb;26(2):123-9.
26. Schneck J; Fagot JP; Sekula P; Sassolas B; Roujeau JC; Mockenhaupt M. Effects of treatments on the mortality of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A retrospective study on patients included in the prospective EuroSCAR Study. J Am Acad Dermatol. 2008 Jan;58(1):33-40. Epub 2007 Oct 4.
27. Khalili B; Bahna SL. Pathogenesis and recent therapeutic trends in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. Ann Allergy Asthma Immunol. 2006 Sep;97(3):272-80; quiz 281-3, 320.
28. Revuz JE, Roujeau JC. Advances in toxic epidermal necrolysis. Semin Cutan Med Surg 1996; 15: 258-266.
29. Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M, et al. SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. J Invest dermatol 2000: 115-149.

Publish with iMedPub<http://www.imedpub.com>

- ✓ Es una revista en español de libre acceso.
- ✓ Publica artículos originales, casos clínicos, revisiones e imágenes de interés sobre todas las áreas de medicina.

Archivos de Medicina

- ✓ Se hace bilingüe.

Para la verión en inglés los autores podrán elegir entre publicar en Archives of Medicine:

<http://www.archivesofmedicine.com>

o International Archives of Medicine:

<http://www.intarchmed.com>