

Dos casos de necrólisis epidérmica tóxica localizada asociada a radioterapia

Cristina Pérez-Hortet, Domingo García-Almagro, Susana Urrutia, Cristina Schöendorff y Olivia López-Barrantes

Servicio de Dermatología. Hospital Virgen de la Salud. Toledo. España.

Resumen.—La aparición de necrólisis epidérmica tóxica por radioterapia es poco frecuente, aumentando su incidencia al asociar anticonvulsionantes. Describimos los casos de 2 mujeres de 33 y 29 años, con metástasis cerebrales de melanoma y carcinoma de mama, respectivamente, en tratamiento con dexametasona, fenitoína y sesiones de radioterapia que desarrollaron una erupción maculopapular en cabeza y mitad superior del tronco, asociada a mucositis. Las lesiones cutáneas evolucionaron a grandes ampollas flácidas en las localizaciones mencionadas.

Destacamos el papel etiopatogénico de la asociación de fenitoína y radioterapia, así como la localización del proceso en la mitad superior del cuerpo.

Palabras clave: necrólisis epidérmica tóxica, radioterapia, fenitoína, localizada, ácido valproico, ciclosporina.

Pérez-Hortet C, García-Almagro D, Urrutia S, Schöendorff C, López-Barrantes O. Dos casos de necrólisis epidérmica tóxica localizada asociada a radioterapia. *Actas Dermosifiliogr* 2003;94(7): 475-8.

TWO CASES OF LOCALIZED TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS ASSOCIATED WITH RADIOTHERAPY

Abstract.—The appearance of toxic epidermal necrolysis (TEN) due to radiotherapy is infrequent, with incidence increasing if associated with anticonvulsants. We describe the cases of two women, aged 33 and 29 years, with cerebral metastases from melanoma and breast carcinoma, respectively, in treatment with dexamethasone, phenytoin and radiotherapy sessions, who developed a maculopapular eruption on the head and upper half of the trunk, associated with mucositis. The skin lesions evolved into large, flaccid bullae in the aforementioned localizations.

We highlight the etiopathogenic role of the association of phenytoin and radiotherapy, as well as the localization of the process on the upper half of the body.

Key words: toxic epidermal necrolysis, radiotherapy, phenytoin, localized, valproic acid, cyclosporin.

INTRODUCCIÓN

La necrólisis epidérmica tóxica (NET) o síndrome de Lyell es una toxicodermia poco frecuente y rápidamente progresiva con alta mortalidad¹⁻⁹.

Su incidencia varía de 0,4-1,2 casos por millón de habitantes y año^{4,5}.

La etiología de la NET es mayoritariamente farmacológica, sobre todo sulfamidas, anticonvulsionantes, antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tipo oxicam, clormezona y alopurinol (riesgo relativo alto)^{4,5,11}. También se ha descrito NET por penicilinas, tetraciclinas, quinolonas, imidazólicos, eritromicina y cefalosporinas (asociación significativa)^{8,11-13}. Se ha documentado igualmente por nuevos medicamentos como nevirapina o lamotrigina⁵.

La aparición de necrólisis epidérmica tóxica por radioterapia sin fármacos asociados es rara^{8,12}, pero su incidencia aumenta al asociar anticonvulsionantes⁸.

La única serie encontrada en la literatura que estima la incidencia de necrólisis epidérmica tóxica por fenitoína y radioterapia objetiva un caso entre 289 pacientes (0,3%)¹⁴.

La patogenia de la NET está en discusión. Casi todos los autores están de acuerdo en asociar anomalías en el metabolismo de medicamentos (destoxificación deficiente de metabolitos) con un probable componente hereditario^{4,5,8,9} y una respuesta inmunitaria citotóxica con mediación celular^{1,5-9,12,15-17}. Se ha visto asociación significativa con HLA-B12, que demuestra una susceptibilidad genética^{4,5,8}. Aún es más discutido por qué la fenitoína y la radioterapia conjuntamente producen necrólisis epidérmica tóxica. Este hecho puede ser debido a la actuación sobre el eje hipotálamo-hipofisario por la radioterapia^{8,12}, a una reacción de hipersensibilidad a la fenitoína desencadenada por la inmunosupresión^{8,9,12}, a una actuación de ambas independientemente sobre el sistema inmunitario⁸ o a una disminución de la destoxificación de los metabolitos favorecida por la propia inmunodepresión del paciente por la neoplasia, la cirugía, la radioterapia y los corticoides⁹.

El tiempo transcurrido entre la introducción de la fenitoína y el inicio de la erupción oscila, según los autores, entre 10 días y 2 meses^{4,8-10,13}, siendo mayor el

Correspondencia:

Cristina Pérez-Hortet.

Teseo, 106. 28027 Madrid. España.

Correo electrónico: cperezh@sescam.jccm.es

Aceptado el 12 de junio de 2003.



Fig. 1.—Caso clínico 1. Exantema maculo-papular con despegamiento epidérmico, costras hemorrágicas e intensa afectación mucosa.

riesgo en los primeros 2 meses de administración⁵. Este tiempo disminuye a 1-2 días con la reintroducción del fármaco después de una necrólisis epidérmica tóxica anterior^{5,10,18}. Con la radioterapia, el tiempo transcurrido oscila entre 1 y 2 meses^{8,13}. Muchas veces también está asociada a cirugía craneal por neoplasia con posterior tratamiento con fenitoína y radioterapia⁵.

DESCRIPCIÓN DE LOS CASOS

Caso 1

Una mujer de 33 años, fue intervenida de parotidectomía superficial conservadora y disección radical cervical derecha por metástasis ganglionares cervicales de melanoma en 2000, sin que se localizara el melanoma primario. Posteriormente recibió tratamiento con interferón alfa 2B (IFN- α_{2B}). En noviembre de 2001 se observaron metástasis pulmonares y suprarrenales, por lo que recibió 5 ciclos de quimioterapia (cisplatino-dacarbazina), y en marzo de 2002 se diagnostican metástasis cerebrales, para lo cual se pauta dexametasona (16 mg/día) y fenitoína

(100 mg/8 h) (24 de marzo de 2002). Se pautaron sesiones de radioterapia (27 marzo a 12 abril), iniciando a la semana de la última sesión una erupción maculopapular en cabeza y mitad superior del tronco, asociada a síndrome febril y molestias orofaríngeas. Las lesiones cutáneas aumentaron de tamaño, formando grandes ampollas flácidas en las localizaciones mencionadas, con signo de Nikolski positivo que afectaba al 30 % de la superficie corporal (fig. 1). Presentaba también afectación de la mucosa oral, consistente en erosiones y costras hemorrágicas en labios. Con el diagnóstico de necrólisis epidérmica tóxica por fenitoína asociada a radioterapia se suspendió la fenitoína, se pautó ácido valproico y se mantuvo la dexametasona. Al cuarto día se inició tratamiento con ciclosporina por vía intravenosa (100 mg/8 h; 4,5 mg/kg/día), y la mejoría comenzó al séptimo día. La paciente fue dada de alta a los 35 días de su ingreso.

Caso 2

Una mujer de 29 años, diagnosticada en 2000 de carcinoma ductal infiltrante bilateral de mama, recibió tratamiento con cirugía (mastectomía bilateral y disección axilar), quimioterapia (6 ciclos de 5-fluorouracilo, adriamicina y ciclofosfamida) y radioterapia adyuvante sobre lechos quirúrgicos y cadenas ganglionares. En agosto de 2001 sufrió una recidiva de su enfermedad con metástasis óseas y hepáticas, por lo que recibió distintos ciclos de quimioterapia (9 ciclos de taxol-herceptín y posteriormente 3 de gemzar-vinorelbina) hasta marzo de 2002. Ese mismo mes presentó una crisis comicial generalizada, diagnosticándose metástasis cerebrales e iniciando tratamiento con dexametasona (32 mg/día) y fenitoína (100 mg/8 h) (28 de marzo de 2002) y radioterapia holocraneal (dosis total 30 Gy) (1-12 de abril de 2002). El 24 de abril ingresó por sintomatología neurológica secundaria a afectación de raíces sacras por su proceso de base, presentando además exantema en cabeza y región torácica asociado a mucositis de 72 h de evolución. La erupción empeoró en los días siguientes con aparición de ampollas en la localización mencionada (alrededor de un 20 % de la superficie corporal) y desarrollo de ascitis a tensión (figs. 2-4). Con el diagnóstico de necrólisis epidérmica tóxica por fenitoína asociada a radioterapia se suspendió la fenitoína y se pautó ácido valproico y se mantuvo la corticoterapia. Al sexto día se inició tratamiento con ciclosporina por vía intravenosa (250 mg/día; 4,5 mg/kg/día), con lo que disminuyeron las ampollas y presentando erosiones más profundas en mucosa oral, labios, cuero cabelludo y espalda, y aparecieron edemas en los miembros inferiores. Los síntomas cutáneos evolucionaron favorablemente, pero presentó



Fig. 2.—Caso clínico 2. Exantema maculo-papuloso con ampollas flácidas y afectación mucosa.



Fig. 3.—Caso clínico 2. Exantema maculo-papuloso.

hiperemia conjuntival con secreciones mucopurulentas y pseudomembranas blanquecinas y gran afectación de la mucosa oral. La situación general de la paciente empeoró y falleció al mes de su ingreso.

DISCUSIÓN

Ambas pacientes presentaron un cuadro clínico de necrólisis epidérmica tóxica o más correctamente, un síndrome de solapamiento entre síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y NET¹¹. Es posible que debido a la introducción precoz de la ciclosporina, el proceso se frenase sin llegar a desarrollar una necrólisis epidérmica tóxica extensa. En ambos destaca la limitación del proceso a la mitad superior del cuerpo, cuando lo habitual es que esta entidad se inicie en el sitio primario de irradiación y se generalice en 2 o 3 días^{4,5,12,13}.

Aunque no se conozcan los mecanismos, existen suficientes datos para pensar que la asociación entre fenitoína y radioterapia predispone a la necrólisis epidérmica tóxica; nuestros 2 casos refuerzan esta idea. El tiempo transcurrido entre la introducción de

la fenitoína y la radioterapia y la aparición de las primeras lesiones, 26 días y 23 días (primer caso) y 24 días y 21 días (segundo caso), respectivamente, es similar a lo publicado por otros autores^{4,8-10,13}.

Las metástasis cerebrales producen convulsiones en el 20 % de los pacientes, pero este porcentaje asciende al 40 % si se trata de gliomas y al 50 % si son metástasis cerebrales de melanoma; por lo tanto, sólo se recomienda profilaxis con anticonvulsiantes en pacientes oncológicos con crisis convulsivas evidentes y en casos de metástasis cerebrales de melanoma⁹. Se recomienda usar en estos casos ácido valproico, por la menor incidencia de necrólisis epidérmica tóxica en su uso^{5,9,10,17}; sin embargo, Roujeau et al¹¹ encuentran en su estudio que éste tiene un riesgo similar al de los anticonvulsiantes aromáticos. En los 2 casos presentados era necesario iniciar una terapia anticonvulsiante, que se realizó con fenitoína, aunque posteriormente a la necrólisis epidérmica tóxica se administró ácido valproico, sin crisis por parte de las pacientes ni cambios en la evolución del cuadro. No hay documentado ningún artículo que haga referencia a una posible necrólisis epidérmica tóxica por radioterapia y ácido valproico.



Fig. 4.—Caso clínico 2. Exantema maculo-papuloso con ampollas flácidas.

Se han publicado reacciones cruzadas por anticonvulsivos de la misma familia (mefenitoína y fenitoína, primidona y fenobarbital)¹⁰; aunque con menos frecuencia también existen reacciones cruzadas entre fenitoína, fenobarbital y barbitúricos, por lo que se recomienda contraindicar los tres si se presenta una necrólisis epidérmica tóxica con uno de ellos como posible desencadenante^{4,10,17,18}. No se han observado estas reacciones con la carbamazepina¹⁷, pero se trata del anticonvulsivo con mayor riesgo de producir necrólisis epidérmica tóxica, seguido por la fenitoína y el fenobarbital⁵. Si ocurren reacciones cruzadas se recomienda el uso de ácido valproico como alternativa¹⁷. La lamotrigina no tiene reacciones cruzadas, por lo que es una buena opción⁴. Nosotros no encontramos ninguna reacción cruzada entre el ácido valproico y la fenitoína.

BIBLIOGRAFÍA

1. Renfro L, Grant-Kels JM, Daman LA. Drug-induced toxic epidermal necrolysis treated with cyclosporin. *Int J Dermatol* 1989;28:441-4.
2. Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, et al. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson Syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol* 1993;129:92-6.
3. García D, García-Patos V, Castells A. Síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica. *Piel* 2001;16: 444-57.
4. Eisen ER, Fish J, Shear NH. Management of Drug-induced Toxic Epidermal Necrolysis. *J Cutan Med Surg* 2000;4: 96-102.
5. Wetterwald E, Chosidaw O, Bachot N, Roujeau JC. Síndrome de Lyell (necrólisis epidérmica tóxica). En *Encycl Méd Chir. Dermatologie*, 98-270-A-10, 2001, 14p.
6. Creamer JD, Whittaker SJ, Kerr-Muir M, Smith NP. Phenytoin-induced toxic epidermal necrolysis: A case report. *Clin Exp Dermatol* 1996;21:116-20.
7. Sherertz EF, Jegasothy BV, Lazarus GS. Phenytoin hypersensitivity reaction presenting with toxic epidermal necrolysis and severe hepatitis. *J Am Acad Dermatol* 1985; 12 (1 Pt 2):178-81.
8. Khafaga YM, Jamshed A, Allam AA, et al. Stevens-Johnson syndrome in patients on phenytoin and cranial radiotherapy. *Acta Oncol* 1999;38:111-6.
9. Redondo Bellón P. Reacciones cutáneas adversas a drogas en neurología. *Rev Neurol* 1997;25 (supl 3):309-19.
10. Schmidt D, Kluge W. Fatal toxic epidermal necrolysis following reexposure to phenytoin: A case report. *Epilepsia* 1983;24:440-3.
11. Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L, et al. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med* 1995;333:1600-7.
12. Janinis J, Panagos G, Panousaki A, et al. Stevens-Johnson syndrome and epidermal necrolysis after administration of sodium phenytoin with cranial irradiation. *Eur J Cancer* 1993;29 A:478-9.
13. Rowe JE, Pina J, Sau P, et al. Toxic epidermal necrolysis associated with diphenylhydantoin and cranial irradiation. *Int J Dermatol* 1991;30:747-9.
14. Mamon HJ, Wen PY, et al. Allergic skin reactions to anticonvulsant medications in patients receiving cranial radiotherapy. *Epilepsia* 1999;40:341-4.
15. Smith DA, Burgdorf WH. Universal cutaneous depigmentation following phenytoin-induced toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol* 1984;10:106-9.
16. Frangogiannis NG, Boridy I, Mazhar M, et al. Cyclophosphamide in the treatment of toxic epidermal necrolysis. *South Med J* 1996;89:1001-3.
17. Pollack MA, Burk PG, Nathanson G. Mucocutaneous eruptions due to antiepileptic drug therapy in children. *Ann Neurol* 1979;5:262-7.
18. Wolkenstein P, Revuz J. Toxic epidermal necrolysis. *Dermatologic Clinics* 2000;18.