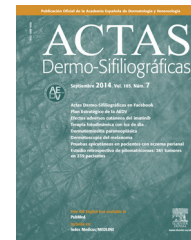




ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



CONTROVERSIAS EN DERMATOLOGÍA

Toxicodermias graves: ¿existen las formas combinadas?



C. Horcajada-Reales*, A. Pulido-Pérez y R. Suárez-Fernández

Servicio de Dermatología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

Recibido el 29 de mayo de 2015; aceptado el 22 de agosto de 2015
Disponible en Internet el 11 de noviembre de 2015

PALABRAS CLAVE

Toxicodermias;
Pustulosis
exantemática
generalizada aguda;
Síndrome de
Stevens-Johnson;
Necrólisis epidérmica
tóxica

KEYWORDS

Cutaneous adverse
drug reactions;
Acute generalized
exanthematous
pustulosis;
Stevens-Johnson
syndrome;
Toxic epidermal
necrolysis

Resumen La pustulosis exantemática generalizada aguda, el síndrome de Stevens-Johnson, la necrólisis epidérmica tóxica y el síndrome de hipersensibilidad a fármacos con síntomas sistémicos y eosinofilia son reacciones de hipersensibilidad grave a fármacos. Aunque cada una de ellas se describe como una entidad bien constituida con criterios diagnósticos propios, en la práctica clínica se encuentran algunos casos que manifiestan características de 2 de estas entidades, abriendo el diálogo ante la posible existencia de formas combinadas. La existencia de estas formas solapadas entre 2 toxicodermias graves es motivo de controversia en los últimos años en diferentes foros de dermatología.

En el artículo se aportan 2 nuevos casos de formas solapadas entre pustulosis exantemática generalizada aguda y síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica, se revisan los casos previos publicados y el estado actual de esta controversia en la literatura.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. y AEDV. Todos los derechos reservados.

Severe Cutaneous Drug Reactions: Do Overlapping Forms Exist?

Abstract Acute generalized exanthematous pustulosis, Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, and drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms are all severe hypersensitivity reactions to medications. While each of these reactions is a well-established entity with specific diagnostic criteria, clinicians see cases that fulfill criteria for more than one form, prompting discussion on the possibility of combined forms. Such overlapping clinical pictures meeting the criteria for 2 conditions have thus become a topic of debate in dermatology in recent years. We describe 2 patients with cutaneous drug reactions having the characteristics of both acute generalized exanthematous pustulosis and Stevens-Johnson syndrome -toxic epidermal necrolysis. We also review previously published cases and current thinking on such overlapping conditions.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. and AEDV. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: celiahr@hotmail.com (C. Horcajada-Reales).

Introducción

Se denomina reacción adversa a un fármaco a aquella manifestación clínica no deseable tras la administración de un medicamento o sustancia química con fines profilácticos, diagnósticos o terapéuticos. Las reacciones secundarias a fármacos se pueden dividir en previsibles o imprevisibles (tabla 1).

Se utiliza el término toxicodermia para denominar a aquellas dermatosis causadas por el efecto de diversas sustancias, en general medicamentos, que entran en contacto con el organismo por diferentes vías y que pueden afectar a la piel, las mucosas y/o los anejos. Las toxicodermias graves son reacciones mediadas inmunológicamente que se clasifican dentro de las reacciones adversas a fármacos como no predecibles.

Las reacciones inmunológicas de hipersensibilidad que subyacen en las toxicodermias varían según el tipo de estas (tabla 2)^{2,3}. Así, en las toxicodermias urticariformes se activan reacciones tipo I Ig-E mediadas (fig. 1), que son de aparición clínica muy rápida. En los exantemas máculo-papulosos, que son las toxicodermias más frecuentes, se activan reacciones mediadas por la inmunidad celular (hipersensibilidad tipo IV de Gell y Coombs) (fig. 2).

En la publicación de Pichler et al.³ se revisan los mecanismos inmunológicos subyacentes a las distintas formas de toxicodermia.

Pustulosis exantemática generalizada aguda

La pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) es una toxicodermia de instauración rápida, habitualmente 3-5 días tras el inicio del fármaco responsable, que a nivel cutáneo se presenta como un exantema de predominio



Figura 1 Urticaria, reacción tipo I mediada por IgE.

flexural compuesto por pústulas milimétricas estériles, no foliculares, confluentes sobre placas intensamente eritematosas (fig. 3 A y B). La afectación mucosa es poco frecuente y, cuando aparece, suele ser exclusivamente oral⁴.

Con frecuencia se acompaña de fiebre y neutrofilia en sangre periférica. La resolución también es rápida tras la suspensión del fármaco, y su pronóstico suele ser bueno⁵. Es más frecuente en mujeres y entre los fármacos implicados más a menudo se encuentran los antibióticos. En cuanto a su patogenia, el fármaco activa los linfocitos T y estos, a través de la interleucina 8 (vía CXCL-8 y GM-CSF), a los polimorfonucleares (reacción IVd de Gell y Coombs)³. La afectación de órganos internos es poco frecuente en la PEGA. Su

Tabla 1 Tipos de reacciones adversas a fármacos

<i>Reacciones previsibles: se observan en un paciente cualquiera con suficiente exposición. Son las más frecuentes</i>	
Sobredosis	Toxicidad debida a un exceso de dosis, una alteración en la excreción o ambas (ejemplo: acidosis metabólica por ácido acetil salicílico)
Efecto colateral o adverso	Acción diferente al efecto primario del fármaco que se deriva de la acción farmacológica primaria de un medicamento (ejemplo: somnolencia por antihistamínicos)
Efecto secundario	Efecto farmacológico indeseable, pero que aparece por la acción del fármaco a las dosis recomendadas (ejemplo: candidiasis por corticoides inhalados)
Interacción medicamentosa	Acción de un fármaco en la eficacia o toxicidad de otro (ejemplo entre teofilina y macrólidos)
<i>Reacciones imprevisibles: ocurren de forma inesperada en un subgrupo de pacientes, de manera independiente de la dosis</i>	
Intolerancia a la medicación	Efecto debido a un nivel de tolerancia bajo a la acción farmacológica de la medicación. Similar a un efecto adverso a dosis subterapéuticas (ejemplo: tinnitus tras una dosis única de ácido acetil salicílico)
Idiosincrasia	Reacción a un fármaco cualitativamente anormal relacionada con un déficit metabólico o enzimático (ejemplo: anemia hemolítica por primaquina por déficit de G6PDH)
Alergia	Reacción <i>mediada inmunológicamente</i> caracterizada por la especificidad, transferencia de anticuerpos o linfocitos y recurrente tras la reexposición (ejemplo: SSJ por trimetoprim-sulfametoxazol)

Fuente: adaptada de Vervloet y Durham¹.

Tabla 2 Mecanismo de hipersensibilidad subyacente a las distintas formas de toxicodermia según la clasificación de Gell y Coombs

Célula linfocítica implicada	Tipo (Gell y Coombs)	Mediador inmune	Patogenia	Manifestación clínica
Linfocito B	I	IgE	Degranulación de mastocitos y basófilos	Urticaria, angioedema, broncoespasmo, anafilaxia
	II	IgG o IgM	Lisis celular	Citopenias
	III	IgG o IgM o complemento	Depósito de inmunocomplejos	Vasculitis, enfermedad del suero, artritis
Linfocito T	IVa	IFN-gamma (Th1)	Activación de monocitos y macrófagos	Ecceema
	IVb	IL 4, IL 5 (Th2)	Activación de eosinófilos	Exantema máculo-papuloso o ampuloso
	IVc	Perforina, granzima (linfocitos T citotóxicos)	Citotoxicidad	Exantema máculo-papuloso o ampuloso o pustuloso
	IVd	IL 8	Quimiotaxis y activación de neutrófilos	Exantema pustuloso

Fuente: adaptada de Yawalkar² y Pichler³.

diagnóstico diferencial debe incluir la psoriasis pustulosa y otras dermatosis pustulosas subcórneas (tabla 3).

Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica

El síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET), aunque independientes en sus primeras descripciones, se consideran hoy en día 2 extremos de un mismo espectro⁶. Su incidencia es mayor en ciertos grupos (pacientes VIH, HLA determinados)^{7,8}. Una fase prodrómica



Figura 2 Exantema maculopapuloso, reacción de hipersensibilidad tipo IV, forma más frecuente de toxicodermia.

con fiebre y mal estado general suele preceder a las lesiones cutáneas, que se inician como máculas eritematosas sensibles al tacto en el tronco y los miembros, que progresan rápidamente a lesiones ampulosas o erosivas (fig. 4A y B). La extensión del despegamiento epidérmico (erosiones, ampollas... o zonas con signo de Nikolsky positivo) es la que se utiliza para clasificar a los pacientes en los siguientes 3 grupos (tabla 4)⁹.

Las erosiones en mucosas pueden dejar importantes secuelas tras la recuperación de la fase aguda. El diagnóstico diferencial es muy amplio y debe incluir todas las dermatosis ampulosas. La histopatología muestra la necrosis de los queratinocitos. Moléculas citotóxicas como perforina, granzima y la vía FAS/FASL (hipersensibilidad IVC de Gell y Coombs) se han relacionado con este proceso gracias a la enfermedad molecular. Entre los fármacos más frecuentemente implicados se encuentran los antibióticos, los anticonvulsivantes y el alopurinol. La mortalidad del SSJ se estima en 1-5% y la de la NET en 25-35%¹⁰. La escala ESCORTEN es la más empleada para estratificar el riesgo de estos pacientes¹¹.

El manejo en unidades de cuidados intensivos y la rápida retirada del fármaco responsable (tabla 5) son cruciales en

Tabla 3 Principales diagnósticos diferenciales de la PEGA

Psoriasis pustulosa generalizada	Pustulosis subcórnea (Sneddon-Wilkinson)
Pénfigo IgA	Intértrigo candidiásico
Foliculitis infecciosa	Exantema vírico vesiculopustuloso
Síndrome de Sweet	Impétigo ampuloso
Infecciones cutáneas por dermatofitos	Eccema de contacto pustuloso

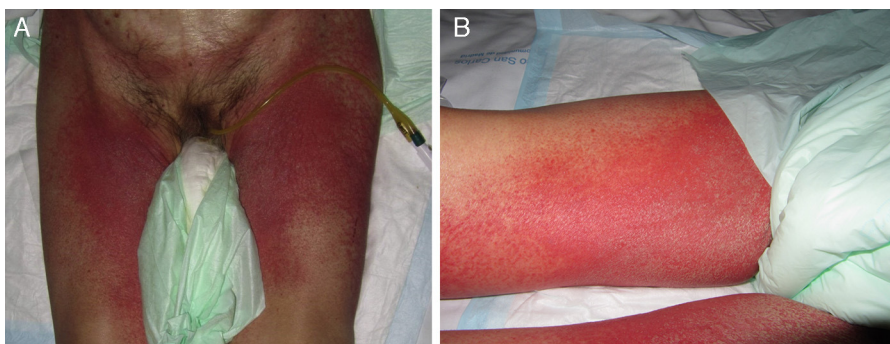


Figura 3 A y B. Lesiones de una pustulosis exantemática generalizada aguda en relación con levofloxacino.



Figura 4 A y B. Síndrome de Steven Johnson en paciente positivo para el VIH en tratamiento con nevirapina.

Tabla 4 Clasificación del espectro SSJ-NET

	EMM	SSJ	Solapamiento SSJ/NET	NET
Tipo de lesión				
<i>Dianas típicas</i>	Sí			
<i>Dianas atípicas</i>				
Sobreelevadas	Sí			
Planas		Sí	Sí	Sí
<i>Máculas</i>				
Eritematosas		Sí		
Purpúricas		Sí	Sí	Sí
Distribución de las lesiones				
Localizada	Sí			
Generalizada		Sí	Sí	Sí
Afectación mucosa	Sí	Sí	Sí	Sí
Síntomas sistémicos		Frecuentes	Siempre	Siempre
Extensión del despegamiento	< 10%	< 10%	10-30%	> 30%

EMM: eritema exudativo multiforme mayor; NET: necrólisis epidérmica tóxica; SSJ: síndrome de Stevens-Johnson.
Fuente: adaptada de Bastuji-Garin et al.⁹

Tabla 5 Fármacos con mayor riesgo de inducir una toxicodermia del espectro SSJ/NET

Trimetoprim/sulfametoxazol	Cefalosporinas	Fenitoína	Fenobarbital	AINE/COXIB
Aminopenicilinas	Quinolonas	Carbamacepina	Nevirapina	Alopurinol

Fuente: adaptado de Harr y French¹³.

la evolución¹². La utilidad del resto de medidas terapéuticas es aún motivo de discusión en la literatura.

Formas combinadas

A pesar de tratarse de 2 toxicodermias diferentes en patogenia, presentación y pronóstico, en la práctica clínica encontramos formas solapadas que suponen un reto diagnóstico. Se presentan a continuación 2 casos con características clínicas solapadas:

Caso 1

Mujer de 87 años con hipersensibilidad a Anisakis que ingresó por infección del tracto urinario y reagudización de insuficiencia renal. Entre sus antecedentes personales destacaban: enfermedad renal crónica, *flutter* auricular, miocardiopatía dilatada e ictus recuperado sin secuelas hace 7 años. Como tratamiento durante el ingreso recibió furosemida, ceftriaxona, amlodipino y enoxaparina, entre otros. A la semana aproximadamente de comenzar el tratamiento con estos fármacos comenzó a presentar placas eritematosas en las flexuras por las que se añadió fluconazol oral. A las 24 h seguían apareciendo placas en el tronco y los miembros (fig. 5 A), algunas de centro violáceo, que en horas evolucionaron a despegamiento (figs. 5 B y C), con signo de Nikolsky

positivo y aparición de lesiones ampollosas en los miembros inferiores. Además presentaba erosiones perilabiales. Con la sospecha de toxicodermia grave tipo NET se realizó una biopsia, se suspendieron amlodipino, fluconazol y furosemida y se inició tratamiento con gammaglobulinas iv. Al 5.º día, ante la mejoría muy lenta, se añadieron al tratamiento corticoides sistémicos. Las lesiones se resolvieron lentamente a lo largo de 2 semanas.

El estudio histológico de 2 placas en forma de diana incipientes (fig. 5 D) reveló pústulas subcórneas con un infiltrado dérmico perivascular leve con ocasionales eosinófilos y neutrófilos, con inmunofluorescencia negativa, siendo esta histología característica de las toxicodermias tipo PEGA. En la analítica destacaba una leucocitosis con neutrofilia, leve elevación de transaminasas y ANA 1/320 patrón homogéneo. Tras el alta se perdió el seguimiento de la paciente.

Caso 2

Mujer de 75 años, con alergia previa conocida al diclofenaco, que ingresó por infección de herida quirúrgica en la cadera izquierda tras un recambio de cotilo en los 15 días previos. Entre sus antecedentes personales destacaban HTA, litiasis biliar y un carcinoma de mama en remisión completa.

Al ingreso se objetivó fiebre y signos locales de infección con exudado purulento, en el que se aisló *S. aureus* resistente a meticilina. Presentaba leucocitosis con neutrofilia

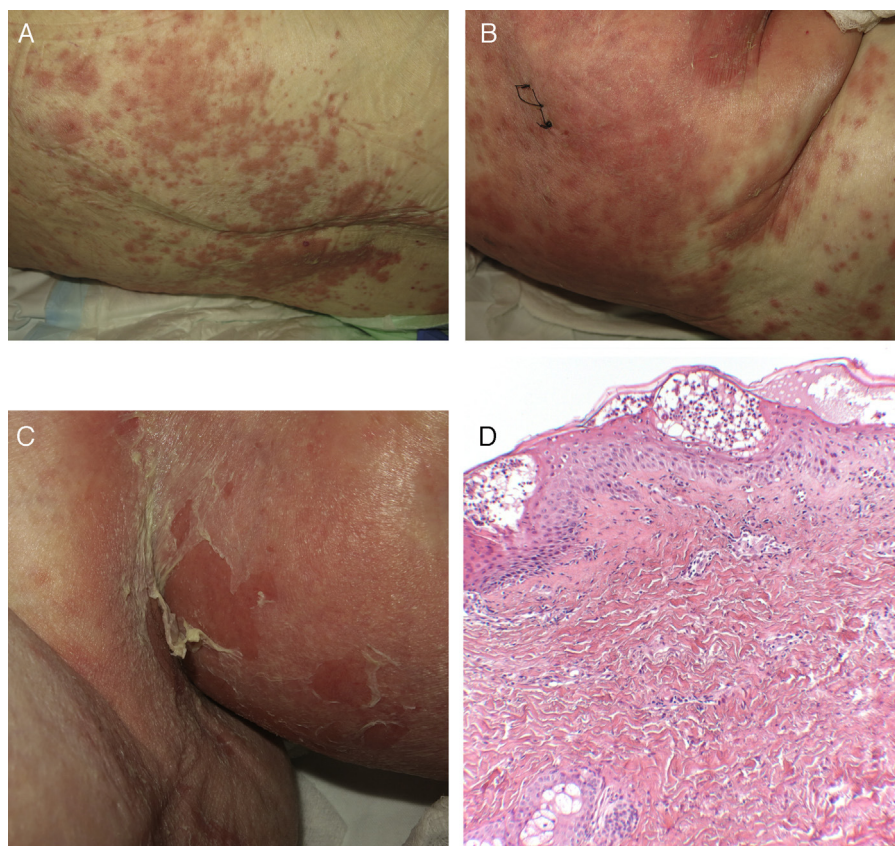


Figura 5 A y B. Placas eritematosas dianiformes en la espalda, evolución en 12h. C. Despegamiento en áreas con signo de Nikolsky positivo. D. Pústulas subcórneas e infiltrado dérmico subyacente perivascular leve con ocasionales eosinófilos y neutrófilos (H-E \times 100).

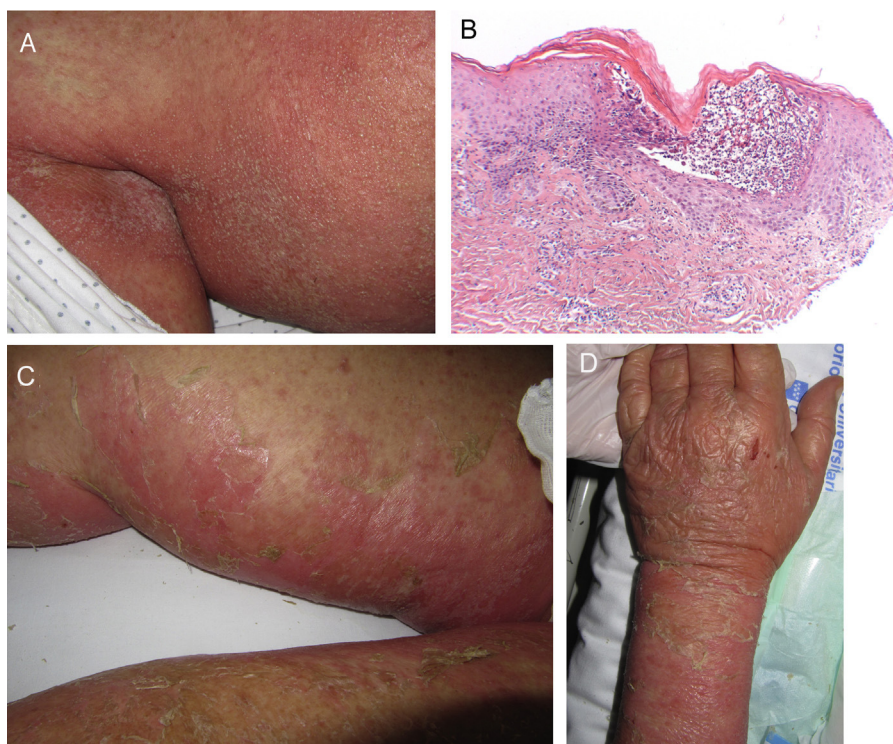


Figura 6 A. Exantema pustuloso inicial de predominio en pliegues. B. Pústula subcórnea espongiótica y denso infiltrado inflamatorio perivascular superficial con neutrófilos en la dermis. C y D. Erosiones, ampollas y despegamiento que mostró durante la evolución (H-E \times 100).

y elevación de otros reactivos de fase aguda. Se inició al ingreso tratamiento con meropenem, omeprazol, paracetamol, nolutil, tramadol, bempiparina sódica, losartan y amlodipino. A las 48 h se suspendió meropenem y se inició teicoplanina. Al día siguiente del cambio comenzó a presentar lesiones eritematosas en el pliegue submamario que progresivamente se hicieron más extensas. Tres días después presentaba un exantema pápulo-pustuloso distribuido por el tronco y las extremidades, con confluencia en los pliegues axilares e inguinales, y con las mucosas preservadas (fig. 6 A). Se realizó una biopsia cutánea con sospecha de PEGA, se suspendió el tratamiento con teicoplanina y metamizol, y se inició linezolid y corticoterapia sistémica.

El estudio histológico (fig. 6 D) reveló a nivel subcórneo la presencia de una pústula compuesta por neutrófilos y fragmentos de los mismos, con cambios de espongiosis en la periferia de la misma y un denso infiltrado inflamatorio perivascular superficial asociado a neutrófilos en puntos en la dermis, todo ello compatible con una PEGA.

Progresivamente fueron confluyendo las lesiones cutáneas y la paciente volvió a presentar fiebre, que había remitido con el tratamiento antibiótico. En la analítica destacó leucocitosis con neutrofilia, eosinofilia muy leve, elevación de enzimas de colestasis y reactivos de fase aguda. En las siguientes 48 h presentaba áreas de despegamiento epidérmico en el 30% de la superficie corporal (figs. 6 B y C), con Nikolsky positivo y erosiones en la mucosa labial, que simulaban clínicamente una NET. Al tercer día se estabiliza el cuadro y comienza una mejoría clínica y analítica hasta la resolución completa.

En el estudio de alergología se observó: un test TTL positivo a teicoplanina^{7,18}, pruebas epicutáneas positivas a amlodipino y negativas a teicoplanina, metamizol y omeprazol, pruebas cutáneas negativas a meropenem, PPL y MDM, pruebas de exposición controlada negativas a meropenem, omeprazol y tramadol. Por todo ello el cuadro se puso en relación con una toxicodermia por teicoplanina y/o amlodipino y se descartó alergia a meropenem, omeprazol y tramadol.

Discusión

Diferenciar entre las toxicodermias graves PEGA y SSJ/NET tiene importancia por su diferente pronóstico y manejo, que en el caso de estas últimas conviene hacerlo en unidades de quemados o cuidados intensivos. Se han publicado casos de solapamiento entre PEGA y SSJ/NET, pero su existencia es motivo de controversia en la literatura.

Se describen 2 nuevos pacientes con cuadros sugestivos de toxicodermia grave con rasgos solapados entre PEGA y NET. La clínica del primer caso fue de SSJ/NET, y sin embargo la histología, a pesar de no ser de una lesión pustulosa, fue de PEGA. En el segundo caso, la clínica e histología inicial fue de PEGA, pero el cuadro clínico completo, por la morfología de las lesiones, extensión a mucosas, despegamiento cutáneo importante y signo de Nikolsky positivo simulaba una NET superpuesta, aunque discutible. La evolución fue más rápida que en las NET clásicas.

Tabla 6 Casos publicados con características solapadas de PEGA y NET

Fuente	Fármaco sospechoso	Hallazgos clínicos y de laboratorio	Histología y localización de la biopsia
Cohen et al. ¹⁶ , 2001	Cefuroxima, paracetamol	Afebril. Leucocitosis. Exantema generalizado con pústulas no foliculares. No lesiones dianiformes. Ampollas y Nikolsky positivo	Pústulas: pústulas espongiformes, edema en dermis papilar, infiltrado mononuclear perivascular, vasculitis leucocitoclástica. No queratinocitos necróticos
Scheinfeld et al. ¹⁷ , 2003	Famotidina	Leucocitosis y neutrofilia. Eritema difuso, erosiones y pústulas. Nikolsky positivo	No especificado: ampollas subcórneas, sin queratinocitos necróticos, espongiosis ni acantólisis
Byerly et al. ¹⁵ , 2005	Valdecoxib	Fiebre. Hipotensión. Leucocitosis. Exantema generalizado con pústulas no foliculares y placas. Nikolsky negativo	No especificado: pústulas espongiformes. Infiltrado neutrofílico y eosinofílico perivascular
Meiss et al. ²¹ , 2007	Ampicilina + sulbactam Clindamicina. Amoxicilina(3 casos)	Exantema con edema y múltiples pústulas con Nikolsky positivo. Progresión del exantema pustuloso con mal estado general, formación de ampollas y posterior descamación generalizada	Pústula (solo en uno de los casos disponible): pústula subcórnea, infiltrado neutrofílico y necrosis de algunos queratinocitos basales
Goh et al. ²⁰ , 2008	Carbamazepina	Fiebre, elevación de enzimas hepáticas. Exantema maculoso eritematoso que evoluciona a pústula no foliculares y ampollas. Nikolsky positivo. Afectación mucosa múltiple	Pústula: pústula subcórnea, necrosis de la epidermis, espongiosis leve, infiltrado linfocítico perivascular. Ampolla: necrosis epidérmica y ampolla subepidérmica
Lateef et al. ²² , 2009	Hidroxicloroquina	Fiebre, leucocitosis con neutrofilia. Exantema pápulo-pustuloso pruriginoso que evoluciona a lesiones dianiformes y afectación mucosa múltiple	Pústula: espongiosis epidérmica, neutrófilos intraepidérmicos, infiltrado de linfocitos y neutrófilos perivascuales
Peermohamed et al. ¹⁸ , 2011	Piperacilina-tazobactam	Exantema compuesto de pústulas no foliculares, vesículas y ampollas. Nikolsky positivo. No afectación mucosa	Pústula: pústulas intraepidérmicas con neutrófilos. Ampollas intraepidérmicas con neutrófilos, edema en dermis papilar, no necrosis epidérmica
Kardaun et al. ¹⁴ , 2011	Morfina	Fiebre. Leucocitosis con neutrofilia. Exantema con predominio de afectación flexural y facial, con múltiples pústulas y erosiones superficiales en la confluencia de las pústulas (pseudo-Nikolsky positivo)	Pústula: pústulas espongiformes subcórneas, espongiosis neutrofílica, escasos queratinocitos necróticos, edema dérmico e infiltrado rico en neutrófilos perivascular e intersticial

Tabla 6 (continuación)

Fuente	Fármaco sospechoso	Hallazgos clínicos y de laboratorio	Histología y localización de la biopsia
Lee et al. ²³ , 2010	Ceftriaxona. Cloxacilina. Ceftriaxona (3 casos)	Fiebre. Leucocitosis con neutrofilia. Inicio como un <i>rash</i> eritematoso confluyente con pústulas no foliculares y posterior desarrollo de erosiones y ampollas. Dos de los casos también mucositis	No especificado, caso 1: vesículas neutrofílicas intraepidérmicas con espongiosis y degeneración vacuolar de la basal, infiltrado de linfocitos y eosinófilos. No especificado, caso 2: pústulas subcórneas con acantosis y espongiosis. Infiltrado perivascular superficial con linfocitos, neutrófilos y eosinófilos. No especificado, caso 3: pústula subcórnea con acantosis e infiltrado perivascular de neutrófilos y linfocitos
van Hattem et al. ¹⁹ , 2013	Flucloxacilina	Fiebre. Leucocitosis con neutrofilia. Inestabilidad hemodinámica. Exantema eritematoso con pústulas, ampollas grandes y erosiones superficiales en la confluencia de las pústulas (pseudo-Nikolsky positivo)	Pústulas y eritema: pústulas espongiformes subcórneas con neutrófilos, espongiosis, edema en dermis papilar e infiltrado mixto perivascular e intersticial con eosinófilos
Moling et al. ²⁴ , 2014	Amoxicilina-clavulánico o cefixima o ibuprofeno o ketoprofeno o paracetamol o metamizol	Leucocitosis. Exantema pustuloso con posterior desarrollo de erosiones, ampollas y mucositis. Pseudo-Nikolsky positivo	No disponible
Caso 1	Ceftriaxona o enoxaparina o amlodipino o furosemida	Fiebre. Leucocitosis con neutrofilia. Elevación de transaminasas. Placas eritematosas en el tronco y los miembros, algunas de centro violáceo, con despegamiento, ampollas y signo de Nikolsky positivo	Placa dianiforme: pústulas subcórneas infiltrado dérmico perivascular leve con ocasionales eosinófilos y neutrófilos
Caso 2	Teicoplanina y/o amlodipino	Fiebre, leucocitosis con neutrofilia y eosinofilia, colestasis. Exantema pápulo-pustuloso de inicio en pliegues. Evolución a despegamiento epidérmico con Nikolsky positivo y erosiones en mucosa labial	Pústula: pústula espongiforme subcórnea, denso infiltrado inflamatorio con neutrófilos perivascular superficial

Revisamos los casos de solapamiento entre PEGA y NET descritos en la literatura (tabla 6). La mayoría de estos casos se han relacionado con antibióticos. Hemos encontrado 11 artículos¹⁴⁻²⁴ con 15 casos publicados. En 6 de los artículos presentan los casos como PEGA con características de

NET¹⁴⁻¹⁹, mientras que en 5 de ellos defienden un verdadero solapamiento PEGA/NET²⁰⁻²⁴.

En la mayoría de los casos el cuadro clínico muestra en sus comienzos características de PEGA, y el hecho de que este no remita tras la suspensión del fármaco sospechoso,

sino que progrese hacia formas clínicas NET-like, es lo que les hace clasificarlo como un solapamiento. Algunos autores prefieren denominarlas como PEGA que evolucionan a NET en lugar de hablar de solapamiento. El estudio histopatológico ha sido realizado de las lesiones iniciales en la mayoría de los casos, y muestra pústulas subcórneas o intraepidérmicas compatibles con el diagnóstico de PEGA.

En un estudio retrospectivo de 216 toxicodermias graves²⁵ en 9 de 64 casos de PEGA se sospechó inicialmente un solapamiento con SSJ/NET y en 19 con DRESS, y en 25 de 97 casos de SSJ/NET se sospechó un solapamiento con DRESS. No obstante, en el estudio *a posteriori*, con los criterios del grupo RegiSCAR, solo en 3 casos se mantuvo la posibilidad de un solapamiento SSJ/NET y DRESS y ninguno entre PEGA y NET.

Los autores que señalan la independencia de estas entidades, en todos los casos justifican la existencia de síntomas sistémicos y la severidad del cuadro cutáneo de las formas clínicamente solapadas en la presencia de una neutrofilia periférica elevada²⁶, y relacionan las erosiones aparecidas con una coalescencia de las pústulas (signo pseudo-Nikolsky).

Algunos autores^{18,19} defienden que el estudio histológico permite clasificar como PEGA o NET aquellos casos con características clínicas de ambos. La presencia de pústulas subcórneas y edema dérmico se vería en los casos de PEGA, y en estos casos no se observaría la necrosis epidérmica característica de los casos de NET/SSJ. La confluencia de pústulas en la PEGA puede dar lugar a áreas de despegamiento, pero la histología es diferente a los despegamientos por necrosis epidérmica. No obstante, dado que los hallazgos patológicos dependen del momento y lugar de la biopsia, deberían estudiarse tanto las lesiones iniciales como las evolucionadas para evaluar los casos sugestivos de solapamiento. En algunos casos publicados las biopsias sí presentan características de ambas entidades PEGA y NET²⁰.

En el primero de los casos que aquí aportamos la biopsia se realizó de una placa eritematosa en forma de diana, sin pústulas clínicas, y la biopsia sin embargo mostró una histología típica de PEGA. Se trataría por tanto de un caso de solapamiento en el que una clínica típica del espectro de las toxicodermias SSJ/NET se manifiesta histológicamente como una PEGA. En el segundo caso, en cambio, sí se biopsió un pliegue con pústulas incipientes, por lo que lo llamativo no fue encontrar de nuevo una histología tipo PEGA, sino la evolución clínica posterior a una forma SSJ/NET, con erosiones mucosas, despegamiento y signo de Nikolsky positivo. No obstante, al no disponer de histología de las lesiones evolucionadas, el verdadero solapamiento es discutible.

Otro criterio de diferenciación que proponen algunos autores¹⁹ es la positividad *a posteriori* de la prueba de los parches, ya que se ha publicado que es mucho más frecuentemente positiva en los casos de PEGA que en los SSJ/NET^{27,28}. Sin embargo, puesto que se trata de una cuestión de frecuencias, y depende no solo del tipo de reacción, sino también del fármaco implicado²⁸, las pruebas epicutáneas no se han validado para diferenciar entre una reacción de hipersensibilidad y otra^{20,21,23}.

En las toxicodermias tipo PEGA las pruebas epicutáneas tienen una sensibilidad intermedia, que aumenta realizando una lectura adicional a las 96 y 120 h, además de las habituales 48 y 72 h. Debe esperarse al menos un mes tras la

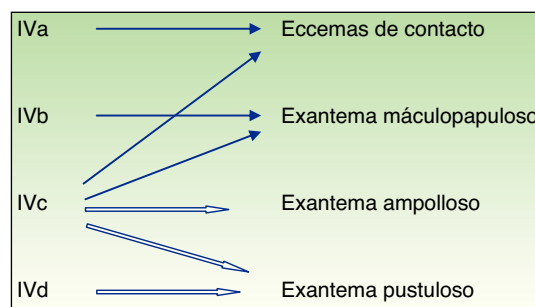


Figura 7 Mecanismos de hipersensibilidad en los exantemas farmacológicos

Fuente: adaptada de Pichler³ y Lerch y Pichler³⁰.

toxicodermia para colocar los parches, y en la lectura de estos puede observarse la formación de pústulas. La posibilidad de desencadenar una pustulosis generalizada por las pruebas epicutáneas se considera baja. En casos negativos o dudosos de las pruebas epicutáneas, la sensibilidad de las pruebas puede aumentarse realizando test *ex-vivo* como el test de liberación de linfocitos (LLT). Estas pruebas deben realizarse en laboratorios con experiencia por la dificultad en su realización e interpretación¹³.

En los casos de SSJ-NET las pruebas intradérmicas o la reexposición están contraindicadas por el riesgo de inducir de nuevo una reacción grave. El papel de las pruebas epicutáneas en estos casos está en discusión, aunque no suelen hacerse de forma habitual. Los que más se utilizan en estos casos son los test *ex-vivo*, como el LLT, a pesar de que tienen una sensibilidad baja en estas toxicodermias. Su sensibilidad puede aumentarse realizando dicha prueba en el plazo de una semana tras la reacción grave, o añadiendo posteriormente un test citotóxico¹³.

La diversidad fenotípica de las toxicodermias por hipersensibilidad retardada se explica por el reclutamiento de diferentes linfocitos T fármaco-específicos y la expresión de un patrón de citoquinas diferente (fig. 7). Las biopsias de estadios iniciales de toxicodermias graves han mostrado en las PEGA una vesiculación inicial mediada por citoquinas queratinocitolíticas (incluyendo granzima, perforina...) producidas por linfocitos T citotóxicos específicos del fármaco, con posterior expresión de IL8 que lleva a la formación de pústulas y cúmulo de neutrófilos. En el SSJ/TEN también hay citólisis inicial por granzimas y perforinas producidas por linfocitos T específicos, que se continúa con una apoptosis masiva de queratinocitos por activación del R FAS/FAS-L y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α). Se desconocen los mecanismos que desencadenan que la queratinocitolisis inicial continúe por una vía u otra²⁰.

En la PEGA, además de aumentar la IL-8, se ha demostrado una expresión variable de TNF α . En la NET la expresión aumentada de TNF α se ha relacionado con la apoptosis de los queratinocitos. Es posible que niveles aumentados de TNF α en un subgrupo de pacientes con PEGA faciliten el despegamiento epidérmico y la formación de ampollas. Apoyando esta afirmación encontramos que Meiss et al. demostraron un aumento en los niveles de TNF α en pacientes con clínica de solapamiento PEGA/NET, y que se ha descrito una buena respuesta a tratamientos con antiTNF en casos de solapamiento PEGA/NET y las NET²³.

Además de los casos descritos de solapamiento entre PEGA y SSJ/NET, se han publicado otros casos con sospecha de solapamiento entre toxicodermias graves, como entre PEGA y DRESS²⁹. En estos casos se encuentra tanto eosinofilia como neutrofilia en sangre periférica¹³, y suponen otro motivo de controversia, ya que hasta en el 20% de los casos de DRESS pueden observarse pústulas como manifestación cutánea y puede haber casos que cumplan criterios diagnósticos de ambas entidades²⁵.

Conclusión

Presentamos 2 nuevos casos de toxicodermia grave con clínica solapada de PEGA y NET y revisamos la literatura existente. Si este tipo de cuadros son una entidad aparte solapada o 2 formas de reacción cutánea consecutivas es difícil de demostrar. Su diferenciación tiene importancia por su diferente manejo y pronóstico. En el caso de asumir la existencia de formas combinadas, estas deberían ser manejadas como un SSJ/NET, dada su mayor gravedad. Hacen falta más estudios para completar la interpretación de estas presentaciones combinadas.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no hay conflicto de intereses.

Agradecimientos

A las Dras. Juncal Ruiz Rivero, Virna Rodríguez Soria y Verónica Parra Blanco por su colaboración con la iconografía del artículo.

Bibliografía

- Vervloet D, Durham S. Adverse reactions to drugs. *BMJ*. 1998;316:1511-4.
- Yawalkar N. Drug-induced exanthems. *Toxicology*. 2005;209:131-4.
- Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions. *Ann Intern Med*. 2003;139:683-93.
- Sidoroff A, Halevy S, Bavinck JN, Vaillant L, Roujeau JC. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)—a clinical reaction pattern. *J Cutan Pathol*. 2001;28:113-9.
- Fernández-Ruiz M, López-Medrano F, García-Ruiz F, Rodríguez-Peralto JL. Pustulosis exantemática aguda generalizada inducida por diltiazem: presentación de un caso y revisión de la literatura. *Actas Dermosifiliogr*. 2009;100:725-7.
- Lalosevic J, Nikolic M, Gajic-Veljic M, Skiljevic D, Medenica L. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A 20-year single-center experience. *Int J Dermatol*. 2015;54:978-84.
- Naveen KN, Pai VV, Rai V, Athanikar SB. Retrospective analysis of Steven Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis over a period of 5 years from northern Karnataka, India. *Indian J Pharmacol*. 2013;45:80-2.
- Barvaliya M, Sanmukhani J, Patel T, Paliwal N, Shah H, Tripathi C. Drug-induced Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN), and SJS-TEN overlap: A multicentric retrospective study. *J Postgrad Med*. 2011;57:115-9.
- 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.
- Laguna C, Martín B, Torrijos A, García-Melgares ML, Febrer I. Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica: experiencia clínica y revisión de la literatura especializada. *Actas Dermosifiliogr*. 2006;97:177-85.
- Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M, Roujeau JC, Revuz J, Wolkenstein P. SCORTEN: A severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol*. 2000;115:149-53.
- García-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;136:323.
- Harr T, French LE. Severe cutaneous adverse reactions: Acute generalized exanthematous pustulosis, toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Med Clin North Am*. 2010;94:727-42.
- Kardaun SH. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP), presenting with toxic epidermal necrolysis-like features, due to morphine: A neglected culprit. *Eur J Dermatol*. 2011;21:427-8.
- Byerly FL, Nelson KC, Granko RP, Morell DS, Cairns BA. Valdecoxib-associated acute generalized exanthematous pustulosis. *Burns*. 2005;31:383-7.
- Cohen AD, Cagnano E, Halevy S. Acute generalized exanthematous pustulosis mimicking toxic epidermal necrolysis. *Int J Dermatol*. 2001;40:458-61.
- Scheinfeld N, Wesson K, Perry P, Weinberg J. Acute generalized exanthematous pustulosis resembling toxic epidermal necrolysis caused by famotidine. *Acta Derm Venereol*. 2003;83:76-7.
- Peermohamed S, Haber RM. Acute generalized exanthematous pustulosis simulating toxic epidermal necrolysis: A case report and review of the literature. *Arch Dermatol*. 2011;147:697-701.
- Van Hattem S, Beerthuizen GI, Kardaun SH. Severe flucloxacillin-induced acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP), with toxic epidermal necrolysis (TEN)-like features: Does overlap between AGEP and TEN exist. Clinical report and review of the literature. *Br J Dermatol*. 2014;171:1539-45.
- Goh TK, Pang SM, Thirumoorthy T, Goh SGN. Acute generalized exanthematous pustulosis and toxic epidermal necrolysis induced by carbamazepine. *Singapore Med J*. 2008;49:507-10.
- Meiss F, Helmbold P, Meykadeh N, Gaber G, Marsch WC, Fischer M. Overlap of acute generalized exanthematous pustulosis and toxic epidermal necrolysis: response to antitumour necrosis factor-antibody infliximab: Report of three cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007;21:717-9.
- Lateef A, Tan KB, Lau TC. Acute generalized exanthematous pustulosis and toxic epidermal necrolysis induced by hydroxychloroquine. *Clin Rheumatol*. 2009;28:1449-52.
- Lee HY, Chou D, Pang SM, Thirumoorthy T. Acute generalized exanthematous pustulosis: Analysis of cases managed in a tertiary hospital in Singapore. *Int J Dermatol*. 2010;49:507-12.
- Moling O, Perino F, Piccin A. Acute generalized exanthematous pustulosis with overlap features of toxic epidermal necrolysis/Stevens-Johnson syndrome. *Int J Dermatol*. 2014;53:e27-8.
- Bouvesse S, Valeyrie-Allanore L, Ortonne N, Konstantinou MP, Kardaun SH, Bagot M, et al. Toxic epidermal necrolysis, DRESS, AGEP: Do overlap cases exist? *Orphanet J Rare Dis*. 2012;7:72.
- Hotz C, Valeyrie-Allanore L, Haddad C, Bouvesse S, Ortonne N, Duong TA, et al. Systemic involvement of acute generalized exanthematous pustulosis: A retrospective study on 58 patients. *Br J Dermatol*. 2013;169:1223-32.
- Wolkenstein P, Chosidow O, Fléchet ML, Robbiola O, Paul M, Dumé L, et al. Patch testing in severe cutaneous adverse drug

- reactions, including Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Contact Dermatitis*. 1996;35:234–6.
28. Barbaud A, Collet E, Milpied B, Assier H, Staumont D, Avenel-Audran M, et al. A multicentre study to determine the value and safety of drug patch tests for the three main classes of severe cutaneous adverse drug reactions. *Br J Dermatol*. 2013;168:555–62.
 29. Gey A, Milpied B, Dutriaux C, Mateus C, Robert C, Perro G, et al. Severe cutaneous adverse reaction associated with vemurafenib: DRESS. AGEP or overlap reaction? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014 (Epub ahead of print).
 30. Lerch M, Pichler WJ. The immunological and clinical spectrum of delayed drug-induced exanthems. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2004;4:411–9.