

Síndrome de Stevens-Johnson secundario a tratamiento con doxiciclina en un adolescente



Stevens-Johnson Syndrome Secondary to Doxycycline Treatment in a Teenage Boy

Sr. Director:

La doxiciclina es un fármaco ampliamente utilizado en dermatología. Sus efectos adversos más frecuentes son las molestias gastrointestinales y la fotosensibilidad. El desarrollo de toxicidades graves es excepcional, con solo algunos casos de necrólisis epidérmicas (NE), ya sea necrólisis epidérmica tóxica o síndrome de Stevens-Johnson, descritos en la literatura. Describimos a continuación un síndrome de Stevens-Johnson desarrollado en un adolescente tras iniciar el tratamiento con doxiciclina por un acné.

Un varón de 16 años inició tratamiento para un acné papulopustular moderado con adapaleno y peróxido de benzoilo tópicos, y doxiciclina oral 100 mg/día. A los 10 días del tratamiento antibiótico presentó febrícula y unas lesiones cutáneas dolorosas en las manos y la mucosa oral, siendo inicialmente diagnosticado de enfermedad boca-mano-pie. Tres días más tarde las lesiones cutáneas se extendieron a todo el cuerpo y el compromiso bucal empeoró, siendo incapaz de ingerir alimentos y líquidos. Consultó entonces en el servicio de urgencias de nuestro hospital. En la exploración general estaba afebril y normotenso, con un marcado compromiso del estado general. Presentaba un edema de los labios con múltiples erosiones (fig. 1) y pseudomembranas blanquecinas que impedían la apertura bucal. En el tronco, la espalda y las extremidades presentaba unas lesiones eritematosas en diana (fig. 2A y B) que abarcaban más del 30% de su superficie corporal, con un despegamiento de menos del 10% del tegumento. El signo de Nikolsky era positivo. También se observaba edema, eritema y erosiones en el glande y la mucosa anal. La evaluación oftalmológica no demostró alteraciones oculares. Las pruebas de laboratorio (hemograma, glucemia, creatinina, electrolitos, pruebas hepáticas) y la radiografía de tórax eran normales. Las prue-



Figura 1 Síndrome de Stevens-Johnson. Mucositis grave. Edema y múltiples erosiones en los labios.



Figura 2 Síndrome de Stevens-Johnson. Múltiples máculas eritematosas dianiformes en el tronco (A) y en las palmas (B).

bas de reacción en cadena de la polimerasa para virus herpes 1, 2, 6 y 7, virus de Epstein-Barr, citomegalovirus y *Mycoplasma pneumoniae* fueron negativas. Se realizó una biopsia cutánea que mostró múltiples queratinocitos necróticos en la epidermis y un infiltrado linfocítico perivascular en la dermis. Con base en las características clínico-patológicas se diagnosticó de síndrome de Stevens-Johnson secundario a doxiciclina. Se suspendió el fármaco y se ingresó al paciente, indicándose sueroterapia, corticoides sistémicos a 1 mg/kg/día y acetónido de triamcinolona al 0,1% tópico. Al cuarto día de ingreso las lesiones mucocutáneas habían disminuido y ya podía comer. Fue dado de alta al séptimo día con una pauta descendente de corticoides, manteniéndose asintomático en los controles médicos.

Discusión

Las NE son reacciones graves de hipersensibilidad con despegamiento cutaneomucoso y alta mortalidad, generalmente

Tabla 1 Principales fármacos involucrados en las necrólisis epidérmicas (necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson)

Edad		Fármacos involucrados ^a	Odds ratio
Pediátrica	Fuertemente asociados	<i>Anticonvulsivantes</i>	
		Fenobarbital	37
	Significativamente asociados	Lamotrigina	14
		Carbamazepina	15
		<i>Sulfamidas</i>	42
		Ácido valproico	11
		AINE ^b	11
		Paracetamol	9,3
		Penicilinas, cefalosporinas	2,7
		Macrólidos	4,1
		Alopurinol	18
Adulta	Fuertemente asociados	<i>Anticonvulsivantes</i>	
		Carbamazepina	72
	Significativamente asociados	Fenobarbital	16
		Lamotrigina	ND
		Fenitoína	17
		<i>Sulfamidas</i>	ND
		Nevirapina	ND
		AINE (piroxicam, tenoxicam)	ND
		Penicilinas	ND
		AINE (diclofenaco)	ND
		Levofloxacin	ND

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; ND: no disponible.

^a Entre el 80 y el 100% de las necrólisis epidérmicas son secundarias a medicamentos. Se han descrito más de 200 fármacos potencialmente responsables.

^b En la edad pediátrica es rara la asociación de necrólisis epidérmicas con piroxicam u otros AINE del grupo «oxicam».

Fuente: Ferrandiz-Pulido y Garcia-Patos¹, Levi et al.¹⁰ y Halevy et al.¹¹.

secundaria a fármacos como alopurinol, anticonvulsivantes, antiinflamatorios, penicilinas o sulfamidas (tabla 1). En los niños, lo más habitual es su asociación con sulfamidas y anticonvulsivantes¹. Lo habitual es que el cuadro clínico se desarrolle entre 4 y 28 días después de iniciar la administración del fármaco (más frecuentemente 10 a 15 días después)². La afectación de la mucosa oral, ocular, gastrointestinal y genital es muy frecuente¹. La incidencia y mortalidad de las NE parece ser menor en la población pediátrica que en adultos, y son factores predictores de mortalidad en este subgrupo la insuficiencia renal, las infecciones bacterianas, la septicemia, la epilepsia y la presencia de neoplasias. Se asocian a hospitalizaciones prolongadas y alto coste³. En su tratamiento lo más importante es la suspensión del agente causal, el ingreso en una unidad de soporte vital avanzado con experiencia en el manejo de esta afección y tomar medidas de soporte adecuadas⁴. El tratamiento de las NE es controvertido; se han utilizado corticoides, inmunosupresores clásicos, monoclonales anti-TNF- α e inmunomoduladores como inmunoglobulinas y plasmaféresis, sin una clara evidencia de su efectividad. En un reciente metaanálisis, Zimmermann et al.⁵ describieron un incremento de la supervivencia con ciclosporina, un discreto beneficio al utilizar corticoides y falta de respuesta con inmunoglobulinas. En relación con estas, varios estudios cuestionan su eficacia y la guía británica de NE del 2016 no recomienda su utilización⁴. Recientemente,

un estudio español⁶ (n = 49) describió un incremento en la supervivencia al utilizar ciclosporina. Similares resultados se observaron en estudios retrospectivos realizados en Corea⁷ (n = 24) e India⁸ (n = 19), publicados durante el último año. Sin embargo, un reciente estudio retrospectivo con un amplio número de pacientes (n = 174, 95 con ciclosporina) no describió beneficios al utilizar este fármaco⁹.

La doxiciclina tiene propiedades antibióticas, antiinflamatorias, inmunomoduladoras y anticolicinas. Ha sido utilizada con éxito en múltiples dermatosis, como acné, rosácea, enfermedades ampollas autoinmunes y enfermedades neutrofílicas, entre otras. Pese a estar contraindicada en menores de 8 años y embarazadas, es un fármaco con un buen perfil de seguridad. Las reacciones adversas graves como NE asociadas a doxiciclina son muy infrecuentes.

La clave en el manejo de los pacientes con NE es la suspensión inmediata del fármaco responsable, su ingreso en una unidad de soporte vital avanzado y medidas de soporte adecuadas. Es importante descartar esta afección en pacientes con compromiso mucoso, aun cuando el fármaco asociado no esté entre los más sospechosos, como es el caso de la doxiciclina.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Ferrandiz-Pulido C, Garcia-Patos V. A review of causes of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children. *Arch Dis Child*. 2013;98:998–1003.
- Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, Naldi L, Halevi S, Bouwes JN, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: Assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-study. *J Invest Dermatol*. 2008;128:35–44.
- Hsu DY, Brieve J, Silverberg NB, Paller AS, Silverberg JI. Pediatric Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in the United States. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76, 811.e4-817.e4.
- Creamer D, Walsh SA, Dziewulski P, Exton LS, Lee HY, Dart JKG, et al. UK guidelines for the management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in adults 2016 (print summary - Full guidelines available at <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2016.01.034>). *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2016;69:736–41.
- Zimmermann S, Sekula P, Venhoff M, Motschall E, Knaus J, Schumacher M, et al. Systemic immunomodulating therapies for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2017;153:514–22.
- González-Herrada C, Rodríguez-Martín S, Cachafeiro L, Lerma V, González O, Lorente JA, et al. Cyclosporine use in epidermal necrolysis is associated with an important mortality reduction: Evidence from three different approaches. *J Invest Dermatol*. 2017;137:2092–100.
- Lee HY, Fook-Chong S, Koh HY, Thirumoorthy T, Pang SM. Cyclosporine treatment for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: Retrospective analysis of a cohort treated in a specialized referral center. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76:106–13.
- Mohanty S, Das A, Ghosh A, Sil A, Gharami RC, Bandyopadhyay D, et al. Effectiveness, safety and tolerability of cyclosporine versus supportive treatment in Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: A record-based study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2017;83:312–6.
- Poizeau F, Gaudin O, Le Cleach L, Duong TA, Hua C, Hotz C, et al. Cyclosporine for epidermal necrolysis: Absence of beneficial effect in a retrospective cohort of 174 patients-Exposed/unexposed and propensity score-matched analyses. *J Invest Dermatol*. 2018;138:1293–300.
- Levi N, Bastuji-Garin S, Mockenhaupt M, Roujeau JC, Flahault A, Kelly J, et al. Medications as risk factors of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children: A pooled analysis. *Pediatrics*. 2009;123:e297–304.
- Halevi S, Ghislain PD, Mockenhaupt M, Fagot JP, Bouwes Bavinck JN, Sidoroff A, et al. Allopurinol is the most common cause of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Europe and Israel. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58:25–32.

D. Morgado-Carrasco, M.A. González Enseñat, C. Prat y A. Vicente-Villa*

Servicio de Dermatología, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: avicente@sjdhospitalbarcelona.org (A. Vicente-Villa).

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2019.02.021>

0001-7310/ © 2020 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de AEDV. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune criptocócico: presentación inusual en la lengua

Cryptococcal Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome: An Unusual Presentation on the Tongue

Sr. Director:

Un hombre de 37 años de edad consultó por una úlcera en la lengua, de crecimiento progresivo, dolorosa, que generaba dificultad para la alimentación y la pronunciación, de 15 días de evolución. El paciente, procedente de Bogotá D.C., Colombia, tenía como antecedente una infección por VIH, con una carga viral inicial de 261.647 copias/ml y un recuento de CD4 en 28 (2,1%), y había iniciado terapia antirretroviral con tenofovir, emtricitabina y efavirenz un mes antes de ser visto en la consulta. Al examen físico presentaba en la punta de la lengua una úlcera de 2,2 x 1 cm, de bordes irregulares, indurados y fondo con tejido fibrinoso, dolorosa a la palpación, asociada a una adenopatía submaxilar derecha. En la región perioral se encontraron varias pápulas perladas, de consistencia firme y aspecto



moluscoide (fig. 1 a y b). Se practicó una biopsia de la lesión, que mostró unas estructuras compatibles con *Cryptococcus* spp., por lo que se hospitalizó y se le realizó una TAC de tórax en la que se observaron varios nódulos aleatorios y una lesión dominante cavitada apical derecha. Se realizó una fibrobroncoscopia y una biopsia transbronquial, en la que se observó un granuloma no necrosante constituido por células gigantes que fagocitaban estructuras fúngicas redondeadas, positivas en la coloración de Grocott. El cultivo de la muestra fue positivo para *Cryptococcus neoformans*. Además de la prueba de aglutinación en látex para antígenos de *Cryptococcus* spp. en suero, que fue positiva, otros exámenes de laboratorio como hemocultivos seriados, cultivo y aglutinación en látex de líquido cefalorraquídeo, baciloscopias y cultivo de secreción bronquial fueron negativos. Con el diagnóstico de síndrome inflamatorio de reconstitución inmune criptocócico (SIRI-C), se realizó tratamiento de inducción con anfotericina B deoxicolato y fluconazol durante 2 semanas y, posteriormente, se completaron 8 semanas de terapia de consolidación con fluconazol, con una resolución del cuadro al finalizar el tratamiento (fig. 1c).

El SIRI-C es considerado como el deterioro clínico de la enfermedad causada por la levadura capsulada *Cryptococcus* spp. en pacientes inmunocomprometidos que mejoran su respuesta inmune específica¹. La patogénesis es compleja y no comprendida en su totalidad, pero al parecer, después de