

USO DE INMUNOGLOBULINA EN EL MANEJO DEL SINDROME DE STEVENS-JOHNSON. REPORTE DE 1 CASO

Julián Arias-Ortiz¹
Juan I. Padilla-Cuadra²
Donato A. Salas-Segura³
Carlos Dobles Ramírez⁴

1. Médico residente Medicina Interna, Hospital Dr. R.A. Calderón Guardia (HCG).
2. Especialista en Medicina Crítica y Cuidado Intensivo, HCG.
3. Médico residente Medicina Crítica y Cuidado Intensivo, HCG.
4. Jefe de Clínica, Unidad de Cuidado Intensivo, HCG.

Correspondencia: Donato A. Salas Segura, tel (506) 235-1358, 373-7144. Apdo. 10706-1000 SJ. E-mail: dasscpm@racsa.co.cr

Manuscrito recibido para su publicación el 06 de junio de 2005.

RESUMEN

El uso de la inmunoglobulina humana se ha descrito en el tratamiento de pacientes con síndrome de Stevens-Johnson. La inmunoglobulina bloquea la apoptosis de los keratinocitos inducida por la interacción del complejo Fas-FasL. No hay estudios clínicos controlados que recomienden el uso rutinario, la dosis y la eficacia de este tratamiento para el síndrome de Stevens-Johnson.

Se describe el caso de un paciente de 18 años con un Síndrome de Stevens Johnson secundario a tetraciclinas, que se trató exitosamente con inmunoglobulina intravenosa.

DESCRIPTORES:

Inmunoglobulina, Síndrome Stevens-Johnson.

ABREVIATURAS:

Síndrome Stevens-Johnson: SSJ; Necrólisis epidérmica tóxica: NET; Inmunoglobulina intravenosa: IGIV

INTRODUCCIÓN

Las reacciones cutáneas a drogas pueden ser de dos tipos: predecibles o impredecibles. Las primeras, son dosis dependiente e incluyen las sobredosis y las interacciones. Entre las segundas, están todas aquellas reacciones que son independientes de la dosis, y no necesariamente relacionadas a la acción farmacológica de la droga, como ocurre en el síndrome de Stevens-Johnson o la necrólisis epidérmica tóxica.

El síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) es una forma de reacción cutánea a drogas con grado variable de severidad. Generalmente se presenta ataque al estado general y con máculas purpúricas confluentes en cara, tronco y además severas erosiones en mucosas. La morfología de la lesión suele describirse como en diana o tiro al blanco. Otra forma severa de reacción es la llamada necrólisis epidérmica tóxica (NET). En este último caso, la severidad de la extensión del desprendimiento cutáneo es mayor a 30 % mientras que en el síndrome de Stevens-Johnson usualmente es menor a 10 %. Los porcentajes intermedios se consideran como cuadros de traslape entre ambas entidades. Los fármacos más frecuentemente asociados con este tipo de reacciones son las sulfonamidas, antibióticos betalactámicos, anti-inflamatorios no esteroideos, anti-convulsivantes, quinolonas y alopurinol (1).

Además de las medidas de soporte, el manejo terapéutico de estas entidades es controversial. Aunque se han utilizado esteroides, los resultados son potencialmente negativos predisponiendo a una recuperación lenta y a las infecciones (2,3). Existen por otro lado reportes aislados de tratamiento con otros inmunosupresores (ciclosporina), citotóxicos (ciclofosfamida) y plasmaféresis (1). Reportes recientes han demostrado mejoría clínica con la administración de inmunoglobulina intravenosa (4,5,6,7). La justificación teórica, para usar esta opción terapéutica, radica en el mecanismo fisiopatológico de la enfermedad. Según se ha propuesto, dicho mecanismo implica la apoptosis de los keratinocitos, evento que es desencadenado por la interacción entre el ligando fas y su receptor (fas-R) que lleva al desprendimiento de la epidermis. Tanto el ligando fas como su receptor se encuentran expresados en el keratinocito y sufren regulación hacia arriba durante los episodios de SSJ y NET; la causa de este fenómeno permanece desconocida. El ligando fas es una proteína de membrana perteneciente a la familia del factor de necrosis tumoral. El receptor fas está compuesto por tres dominios extracelulares ricos en cisteína y un dominio interno citoplasmático y también pertenece a la familia del factor de necrosis tumoral. Los anticuerpos en el conjunto de inmunoglobulina humana bloquean la unión entre ambos factores, previniendo de este modo la lesión de la epidermis (4).

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 18 años, que no era conocido como portador de ninguna enfermedad crónica o degenerativa de importancia, el cual, previo buen estado general, desarrolló un brote de herpes labial para lo cual consultó, y recibió como tratamiento aciclovir tópico. En esta misma consulta, solicitó tetraciclinas para tratamiento de su acné. Al quinto día de uso de tetraciclinas inició con fiebre, ataque al estado general, odinofagia y lesiones en la mucosa oral y conjuntivas, seguidas en las siguientes veinticuatro horas por la aparición de lesiones en piel de tipo máculas y vesículas, algunas de ellas en diana, descamativas, de predominio en cara, tronco y miembros superiores, que abarcaban menos del 15 % del a superficie corporal total.

El cuadro fue valorado por el servicio de dermatología, el cual consideró que se trataba de un síndrome de Stevens-Johnson, razón por la cual se decide ingresar al paciente a la Unidad de Cuidado Intensivo.

Al paciente se le inició tratamiento con gammaglobulina, a razón de 0,4 mg/kg por día recibiendo en total 28 gramos diarios por cinco días.

Al segundo día de tratamiento, cesaron de aparecer nuevas lesiones; para el tercer día se evidenció una conspicua mejoría clínica de las lesiones que continuaron involucionando en forma satisfactoria, sin evidencia de sobre-infección. En los días cuarto y quinto de tratamiento con IGIV la mejoría de las lesiones de piel y mucosas y de su estado general se mantuvo, sin presentar datos de sepsis o falla multiorgánica. Posteriormente el paciente se trasladó al salón de medicina al sétimo día de evolución y se egresó del hospital dos días después.

DISCUSIÓN

El SSJ y la NET constituyen un espectro de la misma enfermedad, definidas más por el área de superficie corporal abarcada que por diferencias etiológicas o fisiopatológicas.

Estas reacciones a drogas son potencialmente letales, de ahí la necesidad de contar con una medida terapéutica efectiva y segura. Aunque se ha utilizado como medida terapéutica los esteroides, su uso es controversial. Mientras que hay reportes que evidencian beneficios con ello (5), otros reportan que tienen un efecto perjudicial con un aumento de la mortalidad o ningún efecto benéfico (1,6).

El primer caso de SSJ-NET tratado con inmunoglobulina intravenosa fue reportado por Amato y colaboradores en 1992 (7). Por su parte, Viard et al (5,8) demostraron no solo el papel del fas-L/fas-R en la fisiopatología del cuadro sino también la farmacodinámica de la inmunoglobulina.

Recientemente, Prins y cols (8) publicaron una investigación multicéntrica con población pediátrica y adulta, (n= 48) en la que se demostró que el tratamiento con inmunoglobulina era segura, bien tolerada y que probablemente mejora la supervivencia del paciente con NET.

La dosis de inmunoglobulina a usar no ha sido plenamente establecida aún. Metry y cols (9) usaron una dosis que varió de 0,5 a 1 gramo por kilo de peso por 3 a 4 días, y en el ya citado estudio de Prins y cols la dosis establecida fue de 1 g /kg/ día por 3 días consecutivos. Mientras que en el trabajo de Amato y cols., también ya citado, la dosis utilizada varió entre 0.4 y 0.75 g/kg/día por 4 días, Nasser y cols (10) emplearon una dosis de 0,5 a 0,6 g / kg/ d por 4 días. En todos los casos la mejoría clínica se estableció entre las 48 a 72 horas después del inicio de la inmunoglobulina. En nuestro caso la dosis fue de 0,4 g / kg/ d pero por 5 días, obteniendo también mejoría clínica a las 48 horas del inicio de la terapia.

A pesar de que no existen aún ensayos clínicos controlados que apoyen el uso rutinario de la inmunoglobulina intravenosa en el tratamiento del SSJ-NET (11, 12,13), la evidencia bibliográfica disponible muestra que reducen las manifestaciones de la enfermedad y eventualmente podrían convertirse en el tratamiento de elección de este tipo de reacciones cutáneas severas. Aunque durante mucho tiempo los esteroides han sido el tratamiento elegido para el manejo de estas entidades, es ahora claro que no solamente no son útiles sino que además son perjudiciales para el paciente lo que de un modo u otro contraindica su utilización (14). La IGIV, mucho más cara que los esteroides, parece ser más efectiva en cuanto a la evolución positiva y pronóstico del paciente, así como en la duración de la terapia y de la estancia intra hospitalaria (15,16) con lo que la diferencia de precios entre ambos medicamentos puede resultar irrelevante.

REFERENCIAS

1. Roujeau JC, Stern R. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *NEJM*, 1994; 331: 1272-1282.
2. Halebian PH, Corder VJ, Madden MR, et al. Improved burns center survival of patients with toxic epidermal necrolysis management without corticosteroids. *Ann Surg* 1986; 24:503-512.
3. Special symposium. Corticosteroids for erythema multiforme?. *Pediatr Dermatol*. 1989; 6:229-250.
4. Viard I, Wehrl P, Bullani R, et al. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD 95 with human intravenous immunoglobulin. *Science* 1998; 282: 490-493.
5. Nethercott JR, Choi BC. Erythema multiforme (Stevens-Johnson syndrome)-chart review of 123 hospitalized patients. *Dermatologica*. 1985;171:383-396.
6. Palmieri TL, Greenhalgh DG, Saffle JR, et al. A multicenter review of toxic epidermal necrolysis treated in us burn centers at the end of the twentieth century. *J Burn Care Rehabil* 2002; 23:87-96.
7. Amato GM, Travia A, Zino O. The use of intravenous high dose immunoglobulins (IVG) in a case of Stevens-Johnson syndrome. *Pediatr Med Chi* 1992; 14:555-556.
8. Prins C, Kerdel FA, Padilla RS, et al. Treatment of toxic epidermal necrolysis with high dose intravenous immunoglobulins: Multicenter retrospective analysis of 48 consecutive cases. *Arch Dermatol* 2003; 139: 26-32.

9. Metry D, Jung P, Levy M. Use of intravenous immunoglobulin in children with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: Seven cases and review of the literature. *Pediatrics* 2005; 112:1430-1435.
10. Nasser M, Bitterman-Deustch O, Nassar F. Intravenous immunoglobulin for treatment of toxic epidermal necrolysis. *Am Med Sci* 2005; 329: 95-98.
11. Hebert A, Boyle M. Intravenous immunoglobulin prophylaxis or recurrent Stevens-Johnson syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: 286-288.
12. Tristani-Firouzi P, Petersen MJ, Saffle JR, Morris S, Zone J. Treatment of toxic epidermal necrolysis with intravenous immunoglobulin in children. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 548-552.
13. Brown K, Silver GM, Halerz M, Walaszek P, Sandroni A, Gamelli RL. Toxic Epidermal Necrolysis: Does Immunoglobulin Make a Difference?. *Journal of Burn Care & Rehabilitation* 2004; 25: 81-88.
14. Haber J, Hopman W, Gomez M, Cartotto R. Late Outcomes in Adult Survivors of Toxic Epidermal Necrolysis after Treatment in a Burn Center. *Journal of Burn Care & Rehabilitation* 2005; 26:33-41.
15. Redman, Denise P; Friedman, Bruce; Still, Joseph M; Law, Edward; Still, Joseph M. The use of immune globulin G in the treatment of toxic epidermal necrolysis. *Crit Care Med* 2004; 32 Supl: A36.
16. Pirrung MK. Management of Toxic Epidermal Necrolysis. *Journal of Intravenous Nursing* 2001; 24(2):107-112.

ABSTRACT

Human intravenous immunoglobulin has been described as a treatment for patients with Stevens-Johnson syndrome. Immunoglobulin blocks apoptosis of the keratinocytes induced by the Fas-FasL complex interaction. There are not well-controlled trials to determine rutinary use, optimal dosing, and efficacy, for this treatment in Stevens-Johnson syndrome.

We describe the case of an 18 -years- old- male patient with Stevens Johnson syndrome secondary to tetracycline use, treated successfully with intravenous immunoglobulin.