

HOSPITAL INFANTIL NORTE DOCENTE
SANTIAGO DE CUBA

Necrólisis epidérmica tóxica: revisión bibliográfica y casuística

*Dr. Antonio Cedrún Hadad**

*Dra. Mayra Alcmany Hardman***

*Dra. Gisela Gondín Brañas***

*Dra. Mercedes Ronda León****

Cedrún Hadad, A. y otros: *Necrólisis epidérmica tóxica: revisión bibliográfica y casuística.*

Se plantea que la necrólisis tóxica es una entidad poco frecuente a la que se atribuye un alto índice de mortalidad, ya que se conjugan lesiones dermatológicas con graves alteraciones generales semejantes a un gran quemado, por lo que se impone la necesidad del tratamiento conjunto dermatólogo-pediatra-caumatólogo para obtener resultados satisfactorios. Se realiza una revisión bibliográfica sobre el tema y se presentan cuatro pacientes tratados con las características antes señaladas con resultados favorables.

INTRODUCCION

La necrólisis epidérmica tóxica es una entidad de relativa poca frecuencia y con una mortalidad elevada.

El tener que enfrentar el tratamiento de estos pacientes nos motivó a la realización de una investigación bibliográfica del tema; posteriormente, los resultados obtenidos en nuestra casuística, así como la ausencia de trabajos semejantes en nuestro país, nos determinaron a su publicación, con el fin de contribuir modestamente al mejor conocimiento y manejo de estos pacientes.

CONCEPTO¹

El síndrome de Lyell o "necrólisis epidérmica tóxica" es una enfermedad dermatológica, caracterizada por necrosis de la epidermis como consecuen-

* Especialista de I Grado en Cirugía Reconstructiva y Quemados. Jefe del Servicio de Cirugía Reconstructiva y Quemados del Hospital Infantil Norte Docente de Santiago de Cuba. Instructor del ISCM de Santiago de Cuba.

** Especialista de I Grado en Cirugía Reconstructiva y Quemados. Hospital Infantil Norte Docente, Santiago de Cuba.

*** Especialista de I Grado en Anatomía Patológica. Jefe de Servicio. Hospital Infantil Norte Docente, Santiago de Cuba.

cia de lesiones ampollosas extensas acompañadas de un cortejo sintomático de extrema gravedad.

Sinonimia^{2,3}

- Necrólisis epidérmica tóxica
- Síndrome de Lyell
- Eritrodermia bulosa con epidermólisis
- Epidermólisis aguda tóxica universal
- Epidermólisis aguda combustiforme
- Síndrome de la piel escaldada
- Toxicodermia bulosa (Enfermedad de Ritter-Lyell)
- Dermatitis bulosa aguda
- Erupción eritemato-bulosa penfigoide
- Síndrome de Brock-Lyell
- Eritrodermia penfigoide
- Epidermólisis necrotizante sobreaguda
- Dermatitis ampollar fulminante.

HISTORIA^{1,2,4}

Fue descrita inicialmente por el dermatólogo de Glasgow, *Allan Lyell* (1956), el cual se basó en cuatro observaciones personales, cuadro al que denominó "necrólisis epidérmica tóxica: una erupción semejante a quemaduras de la piel", en el que se sucedieron los siguientes hechos al nivel cutáneo:

- Aparición de eritema y dolor
- Formación de bulas flácidas
- Desprendimiento de la epidermis, que deja al descubierto la superficie dérmica.
- Curación rápida y sin cicatrices en los casos de buena evolución.

Aunque se aceptan como originales las descripciones de *Lyell*, una revisión de la bibliografía nos obliga a reconocer cómo ya en 1919, *Brock* describió un cuadro clínico similar bajo la denominación de "pénfigo agudo maligno". En 1939, *Debré* lo describe con el nombre de eritrodermia bulosa con epidermólisis, *Ruskin* (1948) la llamó "dermatitis bulosa aguda".

En 1952, *Jadassohn* describe el cuadro con el nombre de "toxicodermia bulosa", y *Bloom* la denominó "bulosis mecánica tóxica".

Jaeger y *De Lacretaz* (1955) la llaman "erupción eritematobulosa penfigoide de evolución rápida".

Casi simultáneamente a la descripción de *Lyell*, dos autores sudafricanos, *Lang y Walker*, publican una observación a la que denominan "erupción bulosa atípica" de evolución letal.

Un año más tarde (1957), estos mismos autores aportan cuatro nuevos casos a los que ya denominaron "necrólisis epidérmica tóxica", siguiendo la nomenclatura propuesta por *Lyell*. El primer caso infantil fue publicado por *Catto*, en 1959.

PATOGENIA

Aunque el síndrome de *Lyell* ha sido descrito en todas las edades, se plantea un evidente predominio en los niños hasta los 10 años y en los ancianos de 65 a 80 años.^{1,2}

En relación con el sexo no existe un criterio unánime en cuanto al predominio de uno sobre el otro.^{1,2}

No han sido señalados factores raciales o estacionales y, por otra parte, se han descrito en todas las latitudes y todas las épocas del año.¹

La etiología del proceso no está totalmente aclarada, y es uno de los aspectos más discutidos de la enfermedad. Junto a casos idiopáticos en los que el más riguroso análisis anamnésico y complementario no ha sido capaz de demostrar un agente causal, son dos las etiologías que más veces se han incriminado como causantes del síndrome: la infecciosa y la tóxico-medicamentosa.¹

En 1967, *Lyell* propone cuatro mecanismos patogénicos fundamentales que pueden desencadenar el síndrome:^{2,5}

a) Medicamentos¹⁻¹¹

En el 80% de los casos existe el antecedente de la administración previa de distintos fármacos. Los principales incriminados como causantes del síndrome son:

Sulfas (lentas)

- Sulfametoxipiridacina
- Sulfametoxidiacina
- Sulfadimetoxina
- Sulfaproxilina

Sulfas (rápidas)

- Sulfatiazol
- Sulfadiacina
- Sulfameracina
- Sulfametacina

Diuréticos

- Acetazolamida
- Dicloracetamida

Hipoglucemiantes

- Carbutamida

Antibióticos

- Penicilina
- Penicilina procaína
- Estreptomina
- Ristocetina
- Actinomicina
- Cloranfenicol
- Tetraciclina

Analgésicos-antitérmicos

- Antipirina
- Aminopirina
- Aspirina
- Fenacetina
- Fenilbutazona

Sedantes

- Hidantoínas
- Fenobarbital y otros barbitúricos
- Tetracloroetileno

Otros fármacos

- Isoniacida
- Vacuna antisarampionosa
- Radioterapia
- Mithramycin
- Sales de oro
- Aceite de quenopodio
- Piridoxina
- Suero antitetánico
- Fenolftaleína
- Alopurinol

El mecanismo de acción por medio del cual los medicamentos desencadenan el síndrome es motivo de discusión. *Lyell* ha propuesto la teoría tóxica y la misma ha sido aceptada por diferentes autores. Otros discrepan y sugieren que la mayoría de los medicamentos son bien tolerados por la mayor parte del total de los individuos y las dosis administradas fueron generalmente las terapéuticas. Por todo lo anterior, se concluye que no se puede hablar de una acción tóxica de los medicamentos en sentido estricto, se trataría más bien de fenómenos de intolerancia o de sensibilización alérgica, adquirida o congénita (idiosincrasia).

Korting y colaboradores piensan que se trata de una reacción hipérgica máxima tras una sensibilización previa. La existencia de un intervalo libre entre la administración del medicamento y la aparición de las manifestaciones, van en favor del mecanismo alérgico.

Debré y colaboradores proponen una hipótesis disenzimática de base genética, análoga a la que presentan los sujetos con déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa. En ciertos individuos, un déficit de una determinada sustancia enzimática, en la actualidad desconocida, impediría el metabolismo correcto del medicamento, provocando el cuadro.

Schmitz demuestra en su trabajo que algunos medicamentos pueden sufrir anomalías en su degradación metabólica, y originar alteraciones enzimáticas, las cuales conducirían a la inhibición de ciertos procesos bioquímicos, que motivarían el cuadro de necrólisis epidérmica.

Spirito ha demostrado la propiedad citotóxica del suero de los pacientes en la fase aguda de la enfermedad, y sugiere la existencia en sangre de una sustancia, que en los casos de síndrome de Lyell atribuidos a un fármaco podría ser un producto derivado de su metabolismo.

b) *Estafilococo*^{1,2,4-6,11-14}

Gran número de autores han aislado el *Estafilococo aureus* en individuos afectados del síndrome de Lyell, y el más frecuente es el fagotipo 71.

En algunos casos se ha demostrado la existencia de antecedentes de piodermitis en el enfermo o en sus familiares.

Jefferson plantea que el mecanismo de acción sería a través de una toxina alterada, potenciada o nueva, que en sujetos no inmunes sería capaz de producir la enfermedad. Este autor sugiere un mecanismo similar al de la toxina eritrogénica y la escarlatina.

Otros autores proponen que el modo de acción estaría relacionado con la producción de una dermonecrotina o con un aumento de hialuronidasa.

Melish y colaboradores imputan al fago grupo 2 el desencadenamiento de este síndrome, y postulan la existencia de un factor capaz de producir la separación intraepidérmica, aunque el germen se encuentre en un foco a distancia.

Otros autores han atribuido el cuadro al fago 11 tipo 71 y tipos 3A-3B-3C y 55.

Binkelmann sugiere que el cuadro en niños menores de 10 años es generalmente de etiología estafilocócica. En 1969, *Lyell* reconoce la importancia del estafilococo en la infancia, y propone la denominación de "necrólisis epidérmica tóxica tipo Ritter".

c) *Enfermedades diversas*^{1,2,5,13,15}

El síndrome de Lyell se ha relacionado con distintas enfermedades: virales, bacterianas, malignas, etc.

Con gran frecuencia se recogen antecedentes de una infección previa a la aparición del síndrome. En muchas ocasiones estos procesos infec-

ciosos determinan la administración de distintos medicamentos, por lo que se ha propuesto por algunos autores que el desencadenamiento del síndrome se produciría por un efecto combinado (infección + medicamento).

Asimismo, otros investigadores han defendido la etiología viral, bien por haber aislado un virus con efecto citopatógeno o bien por demostrar la presencia de anticuerpos fijadores del complemento.

Los hongos también son agentes infecciosos invocados en la etiología del síndrome, y se ha descrito la presencia del mismo en el curso de una aspergilosis pulmonar (*Rowell y colaboradores*).

Se ha comprobado que el síndrome de Lyell puede verse en procesos malignos, lo que pudiera explicarse por una alteración en la respuesta inmunitaria, provocada bien por la enfermedad o por la terapéutica utilizada.

En 1972, *Peck y colaboradores* describieron un caso de necrólisis epidérmica tóxica en un paciente con leucosis, después de realizársele un injerto de médula ósea. *Mc Carty*, en 1978, publicó el caso de un niño con hipoplasia tímica, al cual se le administró tratamiento con plasma no irradiado al pensarse que padecía del síndrome de Leiner familiar mortal, y presentó la necrólisis epidérmica tóxica en el curso de la enfermedad de reacción de injerto contra huésped que mostró el paciente.

d) *Idiopático*^{1,2,5,16}

Se consideran dentro de este grupo, aquellos pacientes en los cuales no ha sido posible ponerlos en relación con ninguna de las causas anteriormente citadas.

Lyell los divide en dos grupos:

1. Pacientes menores de 10 años, en los que según el autor podrían deberse en un alto porcentaje a estafilococias no diagnosticadas.
2. Pacientes mayores de 10 años, generalmente hembras, con tendencia a recidivas, de pronóstico más grave que los casos de etiologías antes expuestas.

CUADRO CLINICO^{1-3,5,6,12,17}

Generalmente se inicia con una sintomatología de tipo catarral o gripal, que frecuentemente condiciona la administración de distintos medicamentos. Luego de un intervalo de tiempo variable, de 24 a 48 horas, aparecen las manifestaciones dérmicas en forma de eritema o exantema tipo escarlatiniforme o morbiliforme, que se acompaña de afectación de mucosas, hipertermia, toma del estado general, hiperalgesia cutánea y obnubilación, entre otros.

El exantema, de color violáceo oscuro y de tamaño variable, aunque comúnmente superior al de otros exantemas, suele iniciarse en cuello, tronco y porción proximal de las extremidades. Posteriormente se extiende al resto del cuerpo, afectando incluso palmas de las manos y plantas de los pies. Casi siempre respeta el cuero cabelludo.

Con frecuencia en este período se encuentran alteraciones mucosas. La afectación de la conjuntiva ocular puede condicionar una conjuntivitis

purulenta, que incluso es capaz de originar complicaciones oculares graves, tales como sinequias, úlceras corneales, etcétera.

En la mucosa oral aparece un exantema que se acompaña de erosiones de labios y lengua, recubriéndose estas zonas de un exudado pseudomembranoso. Alteraciones semejantes se encuentran a nivel de otras mucosas (faringea, laríngea, genital, etcétera), que pueden condicionar disfagia, disfonía, tos, disuria, etcétera (figuras 1 y 2).

Tras un intervalo que oscila entre 12 y 48 horas, se forman sobre la zona de piel eritematosa y sobre el exantema de las mucosas unas ampollas flácidas, de distinto tamaño, que contienen un líquido claro. El signo de Nikolsky resulta positivo en zonas próximas a la lesión e incluso en la piel aparentemente sana.

Las bulas son muy frágiles, se rompen al menor traumatismo e incluso espontáneamente. Este hecho, acompañado del desprendimiento de la epidermis en forma de láminas, deja al descubierto amplias áreas de dermis, extremadamente sensibles y de color oscuro.

Es clásico señalar el parecido de estos pacientes en la presente fase, con los grandes quemados y como ellos, están expuestos a la infección.

Se han descrito afectaciones viscerales, tales como neumonías, endomiocarditis, úlceras digestivas, afectación hepática, renales y cerebrales, todas ellas discutibles desde el punto de vista de si forman parte del síndrome o si son complicaciones sobreañadidas.

Un alto porcentaje de pacientes fallece en el período crítico de la enfermedad, y en los casos de evolución favorable se produce una mejoría lenta del cuadro cutáneo y del estado general (figura 3).



Figura 1. Paciente en fase aguda con lesiones en diferentes estadios evolutivos.



Figura 2. Vista selectiva para mostrar las lesiones en la mucosa de los labios.



Figura 3. El mismo paciente en fase evolutiva posterior, donde se observa franca epitelización de sus lesiones.

DATOS DEL LABORATORIO^{1,2}

No aportan ningún dato patognomónico.

Se ha señalado leucocitosis con desviación izquierda o bien leucopenia.

Con frecuencia la eritrosedimentación aparece acelerada, lo que puede estar en relación con la disproteïnemia existente, con hipoalbuminemia e hipergammaglobulinemia, y aumento casi constante de las fracciones alfa 1, alfa 2 y gammaglobulinas.

En la orina pueden reflejarse signos de afectación renal, oliguria, leucocituria, hematuria, albuminuria y cilindruria.

En los casos no complicados el hemocultivo casi constantemente es negativo.

En algunos casos se ha aislado un estafilococo dorado en pacientes con necrólisis epidérmica tóxica de etiología estafilocócica.

Estudios recientes preconizan investigaciones de laboratorio con algún valor diagnóstico específico para el síndrome de Lyell: prueba *in vitro*, que son las descritas en las dermatitis de contacto, de transformación blástica de los linfocitos, y la prueba de Shelley y Juhlin de "degranulación de los basófilos", el índice trombopénico y ciertas pruebas de aglutinación y precipitación de dudoso valor (figura 4).



Figura 4. Vista histológica donde se muestra ampolla subepidérmica, necrosis del epitelio del techo de la ampolla e infiltrado inflamatorio perivascular por histiocitos y linfocitos en una biopsia realizada a uno de nuestros pacientes.

ANATOMIA PATOLOGICA 1-4,11,15,18-20

El examen histológico de la piel muestra como signo más característico la necrosis epidérmica, que puede ser total o parcial. Los límites celulares son imprecisos. La epidermis se halla separada de la dermis y en el espacio interpuesto se encuentra depósito de fibrina. En contraste con las lesiones epidérmicas, la dermis es normal, salvo que existen complicaciones infecciosas. Esta característica resulta importante, ya que no suele respetarse en otras afecciones bulosas (eritema polimorfo, síndrome de Stevens-Johnson, dermatitis herpetiforme de Dering-Brock) en las que participa la dermis con infiltrado inflamatorio.

La ausencia de acantólisis también ha sido destacada como específica del síndrome de Lyell (*Chassagne*).

Para *Huriez y colaboradores* (1963), la afección primordial se situaría al nivel de la capa basal; en cambio, para otros autores la necrosis se limita a las capas superficiales.

Algunos investigadores han señalado alteraciones celulares epidérmicas en todos los puntos, semejantes a las provocadas por virus.

Para la mayor parte de los autores esta afección respeta las glándulas sudoríparas (*Lyell*, 1956; *Bailey y colaboradores*, 1965).

Mc Carty describe las características histológicas de la necrólisis epidérmica tóxica de la forma siguiente: formación de ampollas subepidérmicas, necrosis epidérmica difusa, disqueratosis celular individual diseminada y un infiltrado perivascular inflamatorio dérmico que contiene linfocitos

e histocitos, con pocos leucocitos polimorfonucleares y eosinófilos. Para él, la necrólisis tóxica estafilocócica se caracteriza por un plano de división intraepidérmico y una reacción inflamatoria dérmica mínima.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL^{1-3,5,18,21,22}

Son varios los procesos que pueden entrarse a considerar aparte de las quemaduras de segundo grado, y descartarse fácilmente por la anamnesis:

1. Pénfigo agudo febril:

- No suele haber exantema previo.
- El líquido de las bulas es hemorrágico y rico en células.
- La biopsia pone de manifiesto acantólisis.

2. Dermatitis herpetiforme de Duhring-Brock:

- Cuadro de evolución crónica y recidivante. En el líquido de las bulas se encuentran abundantes células. Proceso relativamente benigno, sin alteración del estado general. No hay compromiso de las mucosas.

3. Epidérmolisis bulosa hereditaria o pénfigo traumático. Enfermedad crónica, hereditaria y de pronóstico benigno. La aparición de las bulas guarda relación con traumatismos.

4. Dermatitis exfoliativa de Ritter:

- Es exclusiva de la edad neonatal o primeros meses de la vida. Se acompaña de lesiones dérmicas. Su etiología infecciosa resulta evidente y siempre se puede aislar el agente causal (estreptococo o estafilococo).

5. Síndrome de Stevens-Johnson o eritema exudativo multiforme y la ectodermosis erosiva pluriorifical o síndrome de Fiessinger-Rendu (que según Debré son la misma entidad): El compromiso del estado general suele ser menor, aunque se han descrito casos mortales. La afectación es fundamentalmente de mucosas y pluriorifical. La erupción suele respetar el tronco, palmas de las manos y plantas de los pies. El fenómeno de Nikolsky es negativo.

6. Eritema polimorfo en sus formas ampollosas:

- Erupción simétrica y distal. Lesiones en forma de anillo con la bula en el centro, rodeada de eritema. Generalmente no afecta el estado general. Su pronóstico es benigno a pesar de ser recidivante.

Otros procesos que se deben tener en cuenta, aunque menos frecuentes son:

7. Acrodermatitis enteropáticas:

- Cuadro diarreico crónico en lactantes con retraso psicomotor y erupción cutánea vesiculobulosa (a veces postulosa) de predominio periorifical. Es frecuente la alopecia y caída de las uñas.

8. Porfiria congénita de Gunther:

Es familiar y se trasmite en forma recesiva y afecta sobre todo a los varones. Las bulas se localizan en las partes descubiertas y se acompañan de cicatrices posbulosas, retráctiles y mutilantes. Posee carácter recidivante estacional (primavera y verano). Signos viscerales (esplenomegalia y cirrosis pigmentaria). Uroporfirinuria.

9. Síndrome de Kaposi y Julinsberg:

Se presenta de forma brusca complicando el eczema del lactante, sobre cuyas lesiones o en piel sana aparecen rápidamente grandes ampollas que se umbilican, confluyen y se erosionan, dejando al descubierto amplias zonas hemorrágicas sumamente dolorosas.

10. Escarlatina en la fase de eritema, fiebre y manifestaciones anginosas:

Estudio epidemiológico. Ausencia de lengua aframbuesada, signos de Pastia y título de antiestreptolisina elevado.

11. Bulas penfigoides crónicas en el niño:

Flictenas tensas generalizadas en piel y mucosas. Niveles de Ige elevados y eosinofilia en sangre.

DIAGNOSTICO CAUSAL^{4,20}

La necrólisis epidérmica tóxica se debe comúnmente a estafilococos en los niños y a medicamentos en los adultos, aunque es válido destacar que esta última sí ocurre en los niños y la primera en los adultos, aunque son más raras.

Para investigar una necrólisis epidérmica tóxica de forma apropiada, es necesario: a) una historia de administración de medicamentos cuidadosa y detallada; b) realizar una biopsia de piel, y c) estudios para el aislamiento de estafilococo dorado (no sólo en la piel, sino también en la nariz, garganta y conjuntiva).

R. B. Amnon y *R. L. Dimond* proponen el diagnóstico rápido, basados en el hecho de que la toxina exfoliativa del estafilococo causa la separación de las células de los estratos espinoso y granuloso de la epidermis, mientras en las demás causas (como en la hipersensibilidad a drogas) la escisión tiene lugar en la capa basal o por debajo de ella).

PRONÓSTICO^{1-3,5,6,18,23}

El mismo depende de una serie de factores, pero en términos generales es malo, y se refiere que suele conducir a la muerte en más de la mitad de los casos (entre 30 y 76%) durante los primeros cuatro a seis días de enfermedad, según las estadísticas.

Entre esos factores que condicionan el pronóstico, se encuentran:

1. *Edad*: con respecto a ella el criterio no es unánime. Para algunos autores la afección es tanto más grave cuanto menor sea la edad del niño y para todos (*Beyer* por ejemplo) el cuadro sería más severo en los adultos.
2. *Extensión de las lesiones*: mientras más extensas sean, peor será el pronóstico.
3. *Presencia de complicaciones*: superinfecciones, edema cerebral, coagulación intravascular, fallo cardiocirculatorio debido a la gran pérdida plasmática, ulceraciones digestivas; la presencia de cualquiera de ellas empeora el pronóstico de la enfermedad.
4. *Agentes etiológicos*: *Lyell* afirma que el pronóstico es mejor en los casos debidos a infección estafilocócica; intermedio si es por medicamentos, y de mayor gravedad en los que se acompañan de enfermedades generales y en los idiopáticos.
5. *Tratamiento*: de su rápida instauración y de una terapéutica adecuada depende en gran medida el pronóstico. Por ejemplo, se plantea que en los casos en que la corticoterapia es precoz e intensa, la evolución resulta más favorable.
6. Las recidivas han sido descritas por varios autores y *Lyell* considera que éstas serían más frecuentes en los casos idiopáticos.

TRATAMIENTO^{1-5,11,12,17,20,24-26}

En los pacientes en que se sospeche que el desencadenamiento del cuadro ha sido debido a un medicamento, se suspenderá su administración.

Como no existe un tratamiento específico de la enfermedad, se siguen las normas terapéuticas que se instauran en las quemaduras extensas, y que están encaminadas a: prevenir o combatir las infecciones, mantener las constantes biológicas, luchar contra el probable mecanismo patogénico y combatir los síntomas.

Este esquema terapéutico comprende las siguientes medidas:

1. Medidas de aislamiento y asepsia.
2. Administración por vía parenteral de líquidos y electrolitos.
3. Administración de soluciones coloidales (seroalbúmina, plasma o sangre).
4. En cuanto se pueda debe comenzarse la alimentación oral, con dieta rica en proteínas y vitaminas.

5. La administración de antibióticos de amplio espectro es norma obligatoria, y en los casos de etiología estafilocócica se impone un tratamiento específico con una droga cuyo espectro antibacteriano incluya a estos gérmenes.
6. La utilización de antibacterianos locales potentes, en forma de crema, como los utilizados en quemaduras (mafenide), sulfadiacina de plata, gentamicina o betadine.
7. La gammaglobulina se ha empleado con la finalidad de aumentar la resistencia del paciente.
8. Corticoides en altas dosis. Se utilizan tanto por sus efectos anti-tóxicos como por su acción antirreactiva. Su uso es defendido por algunos autores y combatido por otros, pero existe unanimidad de criterio en la actualidad con respecto a su no utilización en la necrólisis epidérmica tóxica de etiología estafilocócica.
9. Se aconseja el uso de terapéutica vitamínica en altas dosis (vitamina C, vitamina A y complejo B), por su acción favorecedora de la cicatrización, de los procesos metabólicos y de protección de las mucosas.
10. Las lesiones mucosas deben ser curadas frecuentemente con soluciones antisépticas.
11. El tratamiento oftálmico con ungüentos y colirios antibióticos es una constante.
12. Cuando se sospeche la existencia de complicaciones tromboticas o coagulación intravascular, se preconiza el uso de anticoagulantes del tipo heparina.
13. Como terapéutica sintomática, con frecuencia hay que utilizar los analgésicos antitérmicos y sedantes.

Presentación de casos

Caso 1

Paciente R. S. M., historia clínica 122980, de 13 años de edad, del sexo masculino, procedente de La Maya.

Fecha de ingreso: 10 de septiembre de 1979.

M. I.: lesiones ampollares en piel.

H. E. A.: refiere la madre que tres días antes del ingreso fue valorado por el oftalmólogo por presentar conjuntivitis, quien le indicó sulfacetamida y tetraciclina oftálmicos.

Examen físico: lesiones ampollares con áreas eritematosas de piel; toma del estado general y fiebre.

Evolutivamente las ampollas aumentan en número y volumen, y se rompen posteriormente, dejando al hacerlo amplias áreas cruentas en tronco anterior, posterior y extremidades. Concomitando con lo anterior presenta algunas ampollas sanas. Signo de Nikolsky intensamente positivo. Lesiones en mucosa oral y conjuntival.

Tratamiento: hidratación endovenosa a razón de 2 000 ml por metro cuadrado de superficie corporal de dextrosa al 5% y los requerimientos diarios de cloro, sodio y potasio.

Antibióticos: gentamicina en dosis de 10 mg por kilogramo de peso por vía e.v. y cefeporán a 80 mg/kg e.v.

Esteroides: prednisol en dosis de 5 mg por kg de peso, la que posteriormente se disminuyó progresivamente.

Antihistamínicos: benadrilina por vía e.v. y luego ciproheptadina por vía oral.

Vitaminoterapia: vitamina C a razón de 2 gramos por día y bicomplex 2 ampulas por día, ambas por vía endovenosa. También se administró diariamente vitamina A, a razón de tres tabletas por 25 000 UI por vía oral.

Coloides: plasma

Cura local: se utilizó crema de gentamicina en cura expuesta cada 8 horas.

Tratamiento ocular: fomentos fríos de suero fisiológico y cloranfenicol ungüento oftálmico.

Exámenes complementarios: fueron normales, excepto el hemocultivo, que resultó positivo (*Klebsiella*).

Recibió el alta el 19 de octubre de 1979, luego de una estadía de 39 días, completamente curado y presentando como únicas secuelas máculas hipocoloradas en las áreas lesionadas.

Caso 2

Paciente A. M. L. H. C. 124006, de 8 años de edad, del sexo masculino, procedente de Santiago de Cuba.

Fecha de ingreso: 17 de febrero de 1978.

M. I.: fiebre.

H. E. A.: asiste al cuerpo de guardia por presentar fiebre, por lo que se le indica penicilina y aspirina. Al día siguiente presenta manchas en la piel y eritema en mucosas.

Examen físico: ampollas de diferentes tamaños generalizadas en cara, tronco y miembros. Mucosas erosionadas. Signo de Nikolsky positivo. Disfonía y dificultad respiratoria, por lo que al tercer día se le realizó intubación endotraqueal que se mantuvo durante seis días. Conjuntamente con las lesiones ampollosas existían áreas eritematosas, donde posteriormente aparecieron ampollas.

Tratamiento: hidratación e.v. con dextrosa al 5% a razón de 2 000 ml por metro cuadrado de superficie corporal, además de cloro, sodio y potasio según requerimientos.

Coloides: plasma y seroalbúmina.

Antibióticos: cefeporán 80 mg por kilogramo de peso (del 18 de febrero al 4 de marzo), gentamicina 10 mg por kilogramo de peso (del 20 de febrero al 3 de marzo), nitrofurantoina e.v. a 7,5 mg por kilogramo de peso (del 3 de mayo hasta el 10 de mayo), quimipectina a 100 mg por kilogramo de peso (4 al 10 de mayo).

Esteroides: prednisol en dosis de 5 mg por kilogramo de peso.

Antihistamínicos: benadrilina e.v. 5 mg por kilogramo de peso.

Vitaminoterapia: vitamina C a razón de 1,5 gramos por día e.v. bicomplex, 2 ampulas por día e.v. y vitamina A, 75 000 unidades diarias por vía oral.

Anticoagulantes: heparina, 1 mg \times kg cada cuatro horas.

Tratamiento ocular: fomentos de suero fisiológico y ungüento oftálmico de cloranfenicol.

Cura local: crema de gentamicina cada 8 horas.

Lavados bronquiales durante la intubación.

Exámenes complementarios: trombopenia 90 000 por milímetros cúbicos; rayos x de tórax que evidenciaron lesiones inflamatorias; hemocultivo positivo (*Pseudomona aeruginosa*).

El 17 de mayo de 1978 fue dado de alta, curado.

Caso 3

Paciente J. S. A., historia clínica 1365426 de 14 años de edad, del sexo masculino procedente de Siboney.

Ingreso: 7 de agosto de 1979.

H. E. A.: antecedentes: tres días antes del ingreso asiste al cuerpo de guardia por presentar fiebre, donde se le indica triplesulfá; como no mejora, asiste nuevamente con cefalea asociada; en esta oportunidad se le realiza punción lumbar que resulta positiva, y se ingresa en el servicio de infecciosos por meningococcalitis posiblemente bacteriana.

Examen físico: al séptimo día del ingreso muestra lesiones en piel y mucosa que se interpretan como sarampión; aparece hematuria.

Posteriormente las lesiones eritematosas presentan ampollas que confluyen en tronco, cabeza, miembros superiores e inferiores, y afectan también las mucosas.

Tratamiento: hidratación e.v. 2 000 cc/metro cuadrado de superficie corporal con los requerimientos de cloro, sodio y potasio.

Antibióticos: se suspenden la penicilina, quemisetina y sulfas, que se habían indicado a su ingreso. Se prescribe gentamicina, 10 mg/kg (desde el 21 de agosto al 4 de septiembre de 1979), ceforán, 80 mg/kg (desde el 27 de agosto al 10 de septiembre de 1979).

Esteroides: prednisol 2 mg/kg e.v.

Antihistamínicos: benadrilina 5 mg/kg e.v.

Cura local: fomentos de permanganato, neobafín y loción de zinc. Posteriormente crema de gentamicina cada 8 horas.

Vitaminoterapia: vitamina C a razón de 2 g/día y bicomplex.

Exámenes complementarios: trombopenia 73 000/m; los rayos X de tórax evidencian lesiones inflamatorias en los hilios, y el líquido cefalorraquídeo muestra la presencia de Klebsiella.

Recibe el alta curado el 17 de septiembre de 1979.

Caso 4

Paciente M. R. H., historia clínica 144994, de 10 años de edad, del sexo femenino procedente de Matías (III Frente).

Fecha de ingreso: 2 de agosto de 1980.

M. I. lesiones ampollares en la piel.

H. E. A.: refiere la madre que cuatro días antes de su ingreso fue llevada al médico por presentar secreciones oculares, y por este motivo le indicaron sulfacetamida colirio y benadrilina antihistamínica. Comienza a presentar lesiones eritematosas, que luego se convirtieron en pequeñas vesículas, por cuyo motivo fue ingresada con el diagnóstico de varicelas; posteriormente se fueron haciendo cada vez más extensas, por lo que es valorada por los dermatólogos, quienes diagnostican una necrólisis tóxica y entonces el médico de asistencia solicita el concurso de nuestra especialidad.

Examen físico: lesiones ampollares con áreas eritematosas en la piel; vesículas con secreciones purulentas; toma marcada del estado general y fiebre 39°C.

Las ampollas aumentan en número y volumen, dejando amplias áreas cruentas de aproximadamente 75% de superficie corporal.

El signo de Nikolsky es positivo y existen lesiones en mucosa oral y conjuntival.

Tratamiento: hidratación e.v. a razón de 2 000 ml \times m² de superficie corporal; dextrosa al 5% y requerimientos de cloro, sodio y potasio. Al tercer día de tratamiento, 1 500 ml \times m² de superficie corporal.

Antibióticos: fosfocina, 4 g cada 6 horas e.v.

Esteroides: prednisol, 5 mg/kg, que se disminuyó progresivamente.

Vitaminas: vitamina C a razón de 2 g \times día, bicomplex, 3 ampulas diarias, vitamina A 25 000 U, 3 tabletas por día.

Antihistamínicos: no

Coloides: seroalbúmina, plasma, sangre

Cura local: crema de gentamicina en cura expuesta cada 8 horas.

Tratamiento ocular: fomentos de suero fisiológico y cloranfenicol ungüento oftálmico.

Exámenes complementarios: leucocitosis y anemia.

Alta: a los 17 días después de su ingreso, curada

COMENTARIOS

Información acerca de cuatro pacientes afectados del síndrome de Lyell (necrólisis tóxica), en los cuales la edad fluctuó entre 8 y 14 años; tres del sexo masculino y uno del femenino.

En dos pacientes hubo el antecedente de un cuadro febril previo y en los otros dos una conjuntivitis, lo que motivó la administración de fármacos (penicilina, sulfas por vía oral y ocular, antihistamínicos (benadrilina) y antipiréticos del tipo aspirina); posteriormente apareció el cortejo sintomático típico de la enfermedad.

Merece un comentario el hecho de haber utilizado en tres de nuestros pacientes la asociación antimicrobiana gentamicinaceporán, de reconocido efecto necrótico, pero justificado por la gravedad de los pacientes y los gérmenes que presuntivamente pensábamos eran los agentes causales del cuadro séptico. La valoración de la función renal se realizó periódicamente, sin que se presentara en ningún caso indicios de compromiso de la misma que nos hicieron variar la terapéutica. En los cuatro pacientes se utilizó terapéutica hídrica y electrolítica de reposición, antibioticoterapia de amplio espectro, esteroides en altas dosis (desde su diagnóstico hasta la desaparición total de los signos), soluciones coloidales de reposición, por la hipoproteinemia casi constante en estos casos; además, usamos antihistamínicos (benadrilina y ciproheptadina), excepto en el paciente en que se había indicado benadrilina previa a la aparición del cuadro de necrólisis y vitaminoterapia con vistas a la aceleración de la cicatrización de los procesos metabólicos y de protección de las mucosas (vitamina A, C, y complejo B).

Por la gravedad del cuadro hubo necesidad de intubación endotraqueal en un paciente para mantener permeables las vías respiratorias y lograr un adecuado drenaje de las secreciones, ya que presentaba como complicación lesiones bronconeumónicas. En este mismo paciente se utilizó heparina como parte del tratamiento sistémico.

Como terapéutica local usamos en todos los pacientes crema de gentamicina en cura expuesta cada 8 horas, después del debridamiento y limpieza de las lesiones.

Como dato positivo tenemos tres pacientes con cultivos positivos debidos a gérmenes gramnegativos (*Klebsiella* y *Pseudomonas*).

La evolución de los pacientes fue favorable y al alta se encontraban con sus lesiones totalmente epitelizadas, y como secuelas presentaban máculas hipocoloreadas e hipercoloreadas.

SUMMARY

Cedrón Hadad, A. et al. *Toxic epidermal necrolysis: bibliographic and casuistic review.*

It is stated that toxic necrolysis is an uncommon entity to which a high mortality index is imputed, since dermatologic lesions are associated with severe general alterations similar to a large burn, so a treatment by specialized physicians such as dermatologist, pediatricist

and caumatologist is imperative in order to obtain satisfactory results. A bibliographic review on the matter is made and four patients treated with the requirements forementioned are presented. Results were favorable.

RÉSUMÉ

Cedrún Hadad, A. et al. *Nécrolyse épidermique toxique: revue bibliographique et casuistique.*

La nécrolyse toxique est une entité peu fréquente à laquelle on attribue un haut indice de mortalité puisque des lésions dermatologiques sont associées à de graves altérations générales similaires à celles observées chez un sujet présentant des brûlures importantes; donc, pour obtenir des résultats satisfaisants, il faut que le traitement soit envisagé par une équipe formée par un dermatologiste, un pédiatre et un caumatologue. Il est réalisé une revue bibliographique sur ce sujet et il est présenté quatre malades traités avec les caractéristiques signalées ci-dessus, avec des résultats satisfaisants.

BIBLIOGRAFIA

1. Cruz, M. y J. Martín Santana. Síndrome de Lyell. Información Directa 12: 16, 1971.
2. Delgado, A. y cols.: Necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell). Rev Esp Pediatría 29: 303, 1973.
3. Colectivo de la asignatura de Dermatología: Dermatología, La Habana, Ed. Ciencia y Técnica, 1969. Pp. 170-172.
4. Cardesa, J. J. y cols.: Síndrome de Lyell: Aportación de un caso. Rev Esp Pediatría 36: 157, marzo-abril, 1980.
5. Rook, A. et al.: Textbook of Dermatology 2 3ra ed. London, Blackwell Scientific Publications, 1979. Pp. 1474-1478.
6. Soto Melo, J.: Dermatología 1 Madrid, Ed. Marbán, 1975. P. 164.
7. Kopf, M. D.: Dermatología 1 Barcelona, Salvat, 1966. Pp. 260-261.
8. Fellner, M. J.: Necrólisis epidérmica tóxica causada por alopurinol. Arch Dermatol 112: 1327, Sep, 1976.
9. Purpura, D. et al.: Toxic epidermal necrolysis after mitramycin. H Engl J Med 299: 1412, Dic. 21, 1978.
10. Puissant, A.: Los accidentes cutáneos medicamentosos y en particular los síndromes de Lyell, sus aspectos fisiopatológicos recientes. Therapie 33: 743, 1978.
11. Gately, L. E.; M. A. LAM. Phemtoin induced toxic epidermal necrolysis. Ann Intern Med 91: 59, Jul., 1979.
12. Koblenzer, P. J.: Infecciones bacterianas corrientes de la piel en niños. Clin Ped North Am 2: 328, 1978.
13. Ridgway, Hal B. et al.: Síndrome de la piel escaldada por estafilococos en un adulto con enfermedad de Hodgkin. Arch Dermatol 115: 589, 1979.
14. Koblenzer, P. J.: La necrólisis epidérmica tóxica (NET, Enfermedad de Ritter) y el síndrome de la piel escaldada estafilocócica (SPEE). Clin Pediatr 15: 724, agosto, 1976.
15. Mac Carty, J. R. et al.: Toxic epidermal necrolysis from graft-versus-host disease. Occurrence in a patient. Am J Child 132: 282, 1978.
16. Ratman, A. V.: Necrólisis epidérmica tóxica: Cinco informes de casos de rara presentación en nativos de Zambia. Br J Dermatol 99 (3): 271, Sep., 1978.
17. Conn. Current-Therapy. Philadelphia., W. B. Saunders Co., 1980. Pp. 632-633.
18. Brubeu Decelle, N.; M. Ledoux Corbusier: Lyell's syndrome (Toxic epidermal necrolysis). Arch Belg Dermat Syph 25: 83, 1969.
19. Frontera-Izquierdo, P. y col.: Necrólisis epidérmica tóxica. An Esp Pediatr 12: 703, 1979.
20. Lyell, A. Necrólisis epidérmica tóxica (el síndrome de la piel escaldada): Una revaloración. Br J Derm 100: 69, 1979.

21. Severe Bullous mucocutaneous eruptions. *Acta Dermatovener* 52: (Suppl 68) 42, 1972.
22. *Maj, J. W. R. et al.*: Bullas penfigoides en niños. *Arch Dermatol* 114: 899, Jun., 1978.
23. *Kuasnicka, J. et al.*: Disseminated intravascular coagulation with toxic epidermal necrolysis (Lyell's Syndrome). *Br J Dermatol* 100 (5): 551, May., 1979.
24. *Rasmussen, J. E.*: Toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol* 111 (5): 658, May, 1975.
25. *Demling, R. H. et al.*: Burn unit management of toxic epidermal necrolysis. *Arch Surg* 113: 758, 1978.
26. *Anhalt, G. et al.*: Toxic epidermal necrolysis. Case report. *Plast Reconst Surg* 61: 905, Jun., 1978.

Recibido: 22 de junio de 1984

Aprobado: 17 de julio de 1984

Dr. Antonio Cedrón Hadad
Princesa No. 168, entre Virgen y Santiago
Santiago de Cuba
Cuba