
Ectodermosis erosiva plurioficialis, un evento adverso inesperado de la fenitoína: presentación de un caso

Ectodermosis plurioficialis erosiva, an unexpected adverse event of phenytoin: presentation of a case

Dr.C. Valentín Santiago Rodríguez Moya; ^I Lic. Clara Consuelo Martín Sayas; ^{II} Dr.C. Elaine Díaz Casañas. ^{III}

I. Hospital General Docente "Martín Chang Puga" de Nuevitas. Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey. Camagüey, Cuba.

II. Hospital Pediátrico Universitario "Dr. Eduardo Agramonte Piña" de Camagüey. Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey. Camagüey, Cuba.

III. Centro Nacional de Sanidad Agropecuaria de Mayabeque. Mayabeque, Cuba.

RESUMEN

Fundamento: la ectodermosis erosiva pluriorifical también conocida como el síndrome de Stevens Johnson, forma menor de la necrosis epidérmica tóxica, es una enfermedad grave, típica, secundaria a medicamentos y en un menorporcentaje relacionada a infecciones.

Objetivo: fundamentar la necesidad del diagnóstico y tratamiento oportuno de la ectodermosis erosiva pluriorificalis, ante su aparición como evento adverso grave inesperado al uso de la fenitoína oral.

Caso clínico: paciente femenina de seis años de edad que manifestó esta enfermedad con un compromiso del 10 % de su superficie corporal. Ingresó con manifestaciones de inestabilidad hemodinámica en la unidad de cuidados intensivos del Hospital Pediátrico Universitario Dr. Eduardo Agramonte Piña de la provincia de Camagüey, se le diagnostica una ectodermosis erosiva pluriorificalis como una reacción adversa grave relacionada a la administración de fenitoína oral. El tratamiento se enmarca en la suspensión del medicamento, se trata con antibiótico endovenoso de amplio espectro, así como, la cura local para las lesiones de piel y mucosas. Es egresada con una evolución favorable y sin secuelas luego de 25 días de estadía.

Conclusiones: la ectodermosis erosiva pluriorificalis fue una reacción adversa grave relacionada con el uso de fenitoína, de ahí la importancia del diagnóstico oportuno y su tratamiento.

DeCS: SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON/diagnóstico; EFECTOS COLATERALES Y REACCIONES ADVERSAS RELACIONADOS CON MEDICAMENTOS; FENITOÍNA/efectos adversos; NIÑO; INFORMES DE CASOS.

ABSTRACT

Background: ectodermosis pluriorificialis erosive also known as Stevens Johnson syndrome, a minor form of toxic epidermal necrosis, is a serious disease, typically found after taking drugs and related to infections in a lower percentage.

Objective: justify the need for the diagnosis and timely treatment of ectodermosis pluriorificialis erosive, due to its appearance as an unexpected serious adverse event when using oral phenytoin.

Clinical case: the case referred to a 6-year-old girl who presented this disease in her 10 % body surface. She entered the intensive care unit of the university pediatric hospital "Dr. Eduardo Agramonte Piña", Camagüey province, with symptoms of hemodynamic instability. The ectodermosis pluriorificialis erosive diagnosis is considered as a serious adverse reaction related to the administration of oral phenytoin. The treatment consists on the suspension of the drug, a broad-spectrum intravenous antibiotic treatment, as well as local cure for skin and mucosal lesions. The girl left the hospital with a favorable evolution, without sequels after 25 days of stay.

Conclusions: the ectodermosis pluriorificialis erosive was a serious adverse reaction related to the use of phenytoin, hence the importance of timely diagnosis and its treatment.

DeCS: STEVENS-JOHNSON SYNDROME/diagnosis; DRUG-RELATED SIDE EFFECTS AND ADVERSE REACTIONS; PHENYTOIN/adverse effects; CHILD; CASE REPORTS.

INTRODUCCIÓN

En los últimos años se reconoce que las reacciones adversas a medicamentos (RAM) causan importante morbimortalidad. Según la Organización Mundial de la Salud, se considera una RAM cualquier reacción nociva no intencionada que aparece a dosis de manera normal usadas en el ser humano para profilaxis, diagnóstico, tratamiento o para modificar funciones fisiológicas.¹ Las RAM que con mayor frecuencia se presentan son las cutáneas y en la mayoría de los casos son leves. Sin embargo, en algunos pacientes ocurren reacciones dermatológicas graves, de elevada letalidad como la ectodermosis erosiva pluriorificialis (EEP) y la necrosis epidérmica tóxica (NET).² La incidencia de la

EEP, varía entre 1,5 y dos casos por millón de personas al año y la mortalidad es de un 5 %.³ No existe predilección en cuanto al sexo, la edad o el color de la piel.^{2,4} Con el objetivo de fundamentar la necesidad del diagnóstico y tratamiento oportuno de la EEP, ante su aparición como evento adverso grave inesperado al uso de fenitoína oral, se realizó la descripción del caso.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de seis años de edad, de raza blanca, con antecedentes de asma bronquial intermitente bajo tratamiento con ketoti-

una tableta nocturna de 1 mg, asociado a beclometasona como esteroide inhalado, 50 µg, dos aplicaciones diarias y epilepsia primaria tipo gran mal en tratamiento con fenitoína una tableta de 50 mg cada 12 horas que comienza 15 días antes del ingreso debido a cambios en el tratamiento (con anterioridad estaba medicada con valproato de sodio en jarabe, 200 mg cada ocho horas). Ingresa en la sala de Misceláneas del Hospital Pediátrico Universitario "Dr. Eduardo Agramonte Piña" de Camagüey con el diagnóstico de estomatitis aftosa, conjuntivitis y dermatitis de contacto.

Al interrogar a su representante legal, tres días antes de su admisión comenzó con temperatura de 38 °C de forma intermitente, luego le aparecieron lesiones en la piel y enrojecimiento de los ojos, con secreciones purulentas. El cuadro febril persiste y se observa empeoramiento de las lesiones de la piel, así como, del estado general, por lo que se traslada a la Unidad de Cuidados Intensivos.

Al examen físico se constata paciente con facie de niña enferma, decaída, postrada y con palidez cutaneomucosa. Tendencia al sueño, poca respuesta a estímulos, frecuencia cardíaca, 140 latidos por minuto, tensión arterial 100/60 mm Hg, retardo por más de seis horas de la diuresis, frialdad distal, pulsos débiles, llene capilar de cuatro segundos.

Piel y mucosas: pálidas e hipocoloreadas, mucosa oral con lesiones abrasivas, huellas de sangrado y queilitis, aftas en la mucosa de la lengua, el paladar y los labios edematizados y agrietados. Zonas máculopapulosas, eritematosas y vesículas de contenido claro en cuello, tórax, tronco y miembros inferiores. Conjuntivas de ambos ojos eritematosas y secreción purulenta, asociado al edema palpebral.

Polipnea superficial, frecuencia respiratoria 28 por minuto, sin signos clínicos de trabajo respiratorio. Saturación por oximetría de pulso con oxígeno ambiental 98 %. Abdomen distendido, timpánico, doloroso, con disminución de los ruidos hidroaéreos y hepatomegalia de 4 cm dolorosa a la palpación superficial y profunda.

Genitales externos con pequeñas flictenas ulceradas y dolorosas en el meato uretral y anal.

La biometría hemática fue la siguiente:

Hemograma completo: Hb 100 g/L Hto 33 %

Leucograma: $16,0 \times 10^9/l$, Polimorfonucleares neutrófilo 70 %, Linfocitos 23 %, Monocitos 4 %, células jóvenes 3 %.

Glucemia: 6,8 mmol/L.

Proteínas totales: 72 g/L, albúmina 34 g/L, globulina 38 g/L

Ionograma: Na-140 mEq/L, K-5,2 mEq/L, Ca-1,02 mEq/L, Cl-100 mEq/L, NaHCO_3 22 mmol/L

Plaquetas: 240 000 elementos/mm³

Velocidad de sedimentación globular: 58 mm/h

Ultrasonido abdominal: hígado reactivo que rebaza tres cm el reborde costal, asas intestinales distendidas, escaso líquido libre en cavidad abdominal. Riñones y bazo normal.

Radiografía de tórax: sin lesiones inflamatorias.

Índice cardiotorácico 0,48 cm.

Se plantean los siguientes diagnósticos:

Ectodermosis erosiva pluriorificial como evento adverso grave inesperado por el uso de fenitoína oral.

Sepsis severa.

Se reporta el evento adverso a la unidad de farmacovigilancia del hospital. El tratamiento se enmarca en la suspensión del medicamento, se indica tratamiento intensivo para lograr su estabilización hemodinámica, con reposición de líquidos por vía endovenosa, a base de cristaloides y coloides, con solución de ringer lactato 400 mL y

y albúmina humana al 5 %, 400 mL respectivamente.

Se le indica tratamiento antibiótico con cefalosporina de primera generación (cefazolina a razón de 100 mg/kg/día en tres subdosis por siete días) y aminoglucósidos (amikacina a razón de 15 mg/kg/día en dos subdosis por siete días), se interconsulta el caso con la especialidad de Caumatología y se aplica tratamiento local con crema antibiótica de prednomin dos veces al día para las lesiones de la piel y las mucosas, así como esteroides endovenosos (metilprednisolona a razón de 2 mg/kg/día cuatro subdosis por cinco días).

La paciente tuvo una estadía de 25 días, con resolución de los problemas planteados y una evolución favorable, por lo cual se le egresa sin secuelas.

DISCUSIÓN

En este caso que la enfermedad aparece como una RAM, los metabolitos activos de la fenitoína se comportan como haptenos unidos a proteínas

en las membranas de las células epidérmicas e inducen una toxicidad directa mediada por linfocitos T CD4+ y CD8+ que tienen efecto citotóxico directo y provocan la muerte de los queratinocitos.⁵

La EEP en este caso tuvo un período prodrómico de tres días, caracterizado por fiebre intermitente y en un segundo momento se agregó afectación de la piel, de la mucosa oral y conjuntival, similar sintomatología a la que describen los investigadores Su S, et al,⁵ Barbosa-Moreno L, et al,⁶ y Martínez-Pérez J, et al.⁷

La erupción cutánea característica comenzó con lesiones eritematosas, máculopapulosas en cara y tronco que se extendieron hacia miembros superiores e inferiores donde se formaron flictenas por desprendimiento de la epidermis (signo de Nikolsky), en correspondencia a lo que refiere la literatura, aunque también se observaron lesiones en forma de "tiro al blanco", como las que describen los autores Donizeti MJ, et al,³ y Mohan RS, et al,⁸ La evolución que presentaron las lesiones en la paciente, motivó a tratarla como un gran quemado (figura 1 y 2).



Figuras 1 y 2. Zonas máculopapulosas, eritematosas y vesículas de contenido en cuello, tórax, tronco y miembros inferiores

La mayoría de los casos de EEP son provocados como reacción adversa grave a medicamentos. Se han identificado más de 100 medicamentos como agentes causantes de la misma, los de mayor implicación son: los antibióticos (sulfonamidas, aminopenicilinas, cefalosporinas, quinolonas), anticonvulsivantes (fenobarbital, difenilhidantoína, carbamacepina, lamotrigina y ácido valproico), antiinflamatorios no esteroideos del tipo de los oxicam, los antifúngicos y el alopurinol.³ En este caso clínico los síntomas comenzaron luego de 15 días de iniciado el tratamiento con fenitoína, por lo que se sospechó que fuera una RAM grave a este medicamento, reacción adversa que comenta también en su reporte de caso Mohan RS, et al.⁸

El riesgo de presentar EEP como reacción adversa a los anticonvulsivantes es mayor al inicio del tratamiento, sobre todo en los primeros dos meses,^{1,4} como lo ocurrido en el caso. Aparte del mecanismo implicado, la EEP inducido por fenitoína corresponde a una reacción adversa tipo B. Las reacciones adversas tipo B no están relacionadas con el mecanismo de acción del medicamento ni con la dosis, se consideran idiosincrásicas.^{1,6,9} Por otra parte, se observó mejoría de la enfermedad al suspender el medicamento, lo que está en correspondencia con lo que reportado por otros autores^{2,4,10} quienes enfatizan que el retiro temprano del agente desencadenante es la única medida que logra mejorar la evolución.

Cobra entonces vital importancia el diagnóstico temprano, por lo cual se deben incorporar las RAM dentro de los diagnósticos diferenciales en pacientes que cursan con enfermedades vesiculares, sobre todo si existe compromiso simultáneo tanto cutáneo como mucoso.^{1,6}

Donizeti MJ, et al,³ plantean que el tratamiento

con esteroides en niños es controvertido en estos casos. Grillo E, et al.,¹¹ encontraron una reducción de la duración de la sintomatología, mientras que otros autores^{6,7} asocian su uso con el aumento considerable de la morbilidad. Se necesitan nuevos estudios clínicos que demuestren resultados significativos en la evolución de la enfermedad.

En los últimos años se ha recomendado el uso de gammaglobulina como tratamiento,¹² pero hasta el momento tampoco se disponen de ensayos clínicos controlados que evalúen los efectos beneficiosos, por lo que las evidencias para su uso sistemático son escasas.

CONCLUSIONES

La ectodermosis erosiva pluriorificial fue una reacción adversa grave relacionada con el uso de fenitoína que puso en peligro la vida de la paciente, de ahí la importancia del diagnóstico oportuno y su tratamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ghirlinzoni C, Cruz FF, Costa E. Reações cutâneas a drogas em pacientes internados: relato de uma série de casos identificados pela farmacovigilância. Rev Bras Alerg Imunopatol [Internet]. 2012 [citado 12 Abr 2016];35(1): [aprox. 9 p.]. Disponible en: <http://www.asbai.org.br/revistas/vol351/vol351-artigos-original-02.pdf>
2. Weinand C, Xu W, Perbix W, Lefering R, Maegele M, Rathert M, et al. 27 years of a single burn centre experience with Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: Analysis of mortality risk for causative agents. Burns. 2013;39(7):1449-55.

3. Donizeti MJ, Torriceli SJ, Felipe TC, Ometto SH. Necrólise epidérmica tóxica/síndrome de Stevens-Johnson: emergência em dermatologia pediátrica. Diagn Tratamento [Internet]. 2015 [citado 12 Abr 2016];20(1):[aprox. 6 p.]. Disponible en: https://issuu.com/associacaopaulistamedicina/docs/rdt_v20n1
4. Mirkamali A, Ingen Housz Oro S, Valeyrie Allanore L. Dermatological emergencies: a comparative study of activity in 2000 and 2010. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2013;27:916-918.
5. Su S, Chung W. Update on pathobiology in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. Dermatologica Sinica. 2013;31(4):175-80.
6. Barbosa-Moreno L, Salas-Alanís J, Ocampo Garza, J, Ocampo Candiani J. Urgencias dermatológicas. Dermatol Rev Mex [Internet]. 2015 [citado 12 Abr 2016];59(1):[aprox. 12 p.]. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/derrevmex/rmd-2015/rmd151e.pdf>
7. Martínez Pérez J, Caldevilla Bernardo D, Perales Pardo R, Pérez Gómez F. Síndrome de Stevens-Johnson, a propósito de un caso de fiebre y erupción cutánea. Semergen [Internet]. 2012 [citado 12 Abr 2016];38(4):[aprox. 3 p.]. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-semergen-medicina-familia-40-articulo-sindrome-stevens-johnson-proposito-un-caso-S1138359311003522?redirectNew=true>
8. Mohan RS, Verma S, Gill N, Tyagi K. Stevens Johnson syndrome: An illustrative report of a case. Ind J Dent. 2013;4(2):105-109.
9. Valeyrie Allanore L, Ingen Housz Oro S, Chosidow O, Wolkenstein P. French referral center management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. Dermatologica Sinica. 2013;31(4):191-95.
10. Ahronowitz I, Fox L. Severe drug-induced dermatoses. Semin Cutan Med Surg. 2014;33(1):49-58.
11. Grillo E, Vañó Galván S, Jiménez Gómez N, Ballester A, Muñoz Zato E, Jaén P. Dermatologic emergencies: descriptive analysis of 861 patients in a tertiary care teaching hospital. Actas Dermosifiliogr [Internet]. 2013 [citado 2016 Abr 12];104(4):[about 9 p.]. Available from: <http://www.actasdermo.org/en/dermatologic-emergencies-descriptive-analysis-861/articulo/S1578219013000656/>.
12. Schwartz RA, McDonough PH, Lee BW. Toxic epidermal necrolysis: Part I. Introduction, history, classification, clinical features, systemic manifestations, etiology, and immunopathogenesis. J Am Acad Dermatol. 2013;69(2):173-185.

Recibido: 3 de julio de 2017

Aprobado: 11 de Agosto del 2017

Dr.C. Valentín Santiago Rodríguez Moya. Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Terapia Intensiva y emergencias pediátricas. Profesor Auxiliar. Hospital General Docente "Martín Chang Puga" de Nuevitas, Camagüey. Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey. Camagüey, Cuba.
Email: mrmoya.cmw@infomed.sld.cu