

Síndrome de Stevens-Johnson asociado al tratamiento con metotrexato de la leucemia linfoblástica aguda: a propósito de un caso

Stevens-Johnson Syndrome associated with methotrexate treatment for acute lymphoblastic leukemia: a case report

Dra. Burcu Akıncı^a, Dra. Zuhale Ö. Siviş^a, Dra. Akkız Şahin^a, Dra. Deniz Y. Karapınar^a, Dr. Can Balkan^a, Dr. Kaan Kavaklı^a y Dra. Yeşim Aydınok^a

RESUMEN

La necrólisis epidérmica tóxica y el síndrome de Stevens-Johnson son enfermedades mucocutáneas raras que están asociadas a una evolución prolongada y a un desenlace potencialmente mortal. Principalmente están inducidas por fármacos y las tasas de mortalidad son muy elevadas. Aunque la piel es la más comprometida, también pueden estar afectados múltiples aparatos o sistemas como el cardiovascular, pulmonar, gastrointestinal y urinario. En este artículo, describimos el caso de un paciente con síndrome de Stevens-Johnson asociado al tratamiento con metotrexato, quien desarrolló insuficiencia cardíaca aguda y hemorragia gastrointestinal además de las manifestaciones en la piel. El paciente recibió un tratamiento satisfactorio con metilprednisolona e inmunoglobulina por vía intravenosa y continuó la quimioterapia con metotrexato.

Palabras clave: síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, metotrexato, leucemia, niño.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.e459>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.e459>

Cómo citar: Akıncı B, Siviş ZÖ, Şahin A, et al. Síndrome de Stevens-Johnson asociado al tratamiento con metotrexato de la leucemia linfoblástica aguda: a propósito de un caso. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(3):e459-e462.

INTRODUCCIÓN

La necrólisis epidérmica tóxica (NET) y el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) son enfermedades mucocutáneas raras que están asociadas a una evolución prolongada y a un desenlace potencialmente mortal. Se las considera

como dos variantes del mismo proceso siendo su única diferencia el grado de superficie afectada. Habitualmente están inducidas por fármacos.¹ La tasa de mortalidad por SSJ/NET es muy alta; varía entre el 1% y el 35%. La causa principal de mortalidad es la sepsis.² Se elaboró la escala de gravedad fisiológica, el puntaje SCORTEN (puntaje para pacientes con necrólisis epidérmica tóxica), para predecir el pronóstico y la tasa esperada de mortalidad de estos pacientes. Este sistema de puntaje considera siete factores pronósticos de riesgo. Si es positivo, se asigna un punto a cada factor de riesgo y, si es negativo, se asigna cero puntos; el total representa el puntaje final. En la *Tabla 1* se muestra el riesgo de mortalidad previsto según el puntaje SCORTEN.³ El tratamiento de SSJ/NET incluye interrumpir la administración del fármaco causal, medidas de soporte y tratamiento con un fármaco específico para detener la evolución del cuadro.⁴ En este artículo comunicamos el caso de un paciente

TABLE 1. Riesgo de mortalidad previsto según el puntaje SCORTEN

SCORTEN (puntaje total)	Tasa de mortalidad
0-1	3,2%
2	12,2%
3	35,3%
4	58,3%
≥5	90%
Parametro	Puntaje
Edad >40	No= 0, Sí= 1
Superficie corporal total >10%	No= 0, Sí= 1
Frecuencia cardíaca > 120 latidos por minuto	No= 0, Sí= 1
Nivel de glucosa >252 mg/dl	No= 0, Sí= 1
Nivel sérico de urea >28 mg/dl	No= 0, Sí= 1
Nivel de bicarbonato <20 mEq/L	No= 0, Sí= 1
Presencia de cáncer / enfermedad hematológica maligna	No= 0, Sí= 1

a. Facultad de Medicina de la Ege Üniversitesi, Departamento de Pediatría, División de Hematología, Esmirna, Turquía.

Correspondencia: Dra. Burcu Akıncı: bdeveci@windowslive.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 10-10-2017

Aceptado: 28-11-2017

con síndrome de Stevens-Johnson asociado al tratamiento con metotrexato, quien recibió un tratamiento satisfactorio y nuevamente continuó la quimioterapia con metotrexato con la misma dosis.

A PROPÓSITO DE UN CASO

Al paciente, de 8 años de edad, se le había diagnosticado leucemia linfoblástica aguda de alto riesgo y se lo incluyó en el protocolo ALL-IC BFM 2009, que contiene seis bloques de alto riesgo (high risk, HR). En primer lugar, los pacientes recibieron tres bloques: primer bloque HR1, primer bloque HR2 y primer bloque HR3. Después, recibieron los mismos bloques dos veces, denominados segundo bloque HR1, segundo bloque HR2 y segundo bloque HR3. Los bloques HR1 y HR2 contienen metotrexato con una dosis de 5 g/m². Nuestro paciente había terminado el primer bloque HR1 completo, en el que había estado expuesto al metotrexato por primera vez, sin sufrir complicaciones. Posteriormente se realizó una punción medular y se determinó que la médula ósea morfológicamente estaba en remisión, y se inició el primer bloque HR2. Dos días después de haber finalizado este bloque en el que había sido tratado con metotrexato por segunda vez, presentó múltiples erupciones maculopapulosas en las piernas y en los brazos. Se inició hidratación intravenosa adecuada seis horas antes del tratamiento con metotrexato; la hidratación continuó hasta la última administración de folinato de calcio para asegurar una buena

diuresis. Además, se alcalinizó la orina por vía intravenosa para mantener el pH > 7. Antes de comenzar la infusión intravenosa con metotrexato, las pruebas funcionales hepáticas y renales eran totalmente normales. Se supervisó cuidadosamente la concentración plasmática de metotrexato y se determinó que el nivel estaba dentro de los parámetros normales. Se administró folinato de calcio con una dosis de 15 mg/m² a las 42 horas, 48 horas y 54 horas después de haber iniciado la infusión de metotrexato. Veinticuatro horas antes de la infusión intravenosa se suspendieron todos los medicamentos que eran incompatibles con metotrexato, como trimetoprima-sulfametoxazol. Dos días después de haber terminado la quimioterapia, el paciente presentó neutropenia y fiebre. Con el correr de tres días, lesiones blancas atípicas y máculas purpúricas rojas cubrieron aproximadamente el 10% del cuerpo (*Figura 1*). Las lesiones evolucionaron en ampollas que provocaron la descamación de la piel, y el signo de Nikolsky fue positivo (*Figura 2*). El tratamiento consistió en reemplazar la pérdida de líquidos, corregir el desequilibrio electrolítico, administrar medicamentos tópicos y antibióticos empíricos de amplio espectro. Debido a la persistencia de la fiebre, el día 5 se realizaron una tomografía computada de tórax y una ecografía abdominal. Aunque no hubo evidencia de infección micótica, se agregó anfotericina B liposomal. Durante el transcurso de varios días, el estado clínico del paciente continuó deteriorándose. Estaba taquicárdico con una frecuencia cardíaca de 170 latidos por minuto, y desarrolló ortopena. El

FIGURE 1. Lesiones blancas atípicas y máculas purpúricas rojas



FIGURE 2. Descamación de la piel



ecocardiograma transtorácico reveló una disfunción ventricular izquierda con una fracción de eyección ventricular izquierda estimada del 45%, lo que demuestra la presencia de insuficiencia cardíaca. Se agregaron digoxina, enalapril, carnitina y aldactazida para reforzar el tratamiento cardiológico. El paciente también desarrolló melena. Tenía labios edematosos y úlceras bucales y anales (Figura 3). Se administraron concentrados de eritrocitos y transfusiones de plaquetas. Se encontró que el cociente internacional normalizado y el tiempo de tromboplastina parcial activado eran de 1,5 sn y 42 sn, respectivamente. Se administró vitamina K y plasma fresco congelado. El examen histopatológico de la biopsia de piel reveló paraqueratosis focal en la superficie, acantosis en la epidermis, degeneración vacuolar y necrosis celular individual en orden basal, exocitosis linfocitaria e infiltración linfocitaria perivascular leve que indicaban cambios en la interfaz que se correlacionan con SSJ/NET. El puntaje SCORTEN fue de cuatro. Se administró inmunoglobulina intravenosa con una dosis de 1 g/kg/día durante tres días. Además se administró metilprednisolona intravenosa con una dosis de 0,5 mg/kg/día, durante siete días, que gradualmente se disminuyó. Al final de la primera semana, las lesiones comenzaron a cicatrizar. Después de varios días de antibióticoterapia y de soporte hemodinámico, la fracción de eyección ventricular izquierda mejoró progresivamente y la fiebre desapareció. El paciente se recuperó completamente durante los dos meses siguientes y fue posible interrumpir la administración de todos los fármacos. Justo antes de la tercera administración de metotrexato, se administró inmunoglobulina intravenosa de manera profiláctica con una dosis de 1 g/kg/día durante tres días. Alrededor de 36 horas después de

haber comenzado el tratamiento con metotrexato, el paciente manifestó hiperemia, erupción y ampollas en las plantas de los pies y las palmas de las manos. Nuevamente administramos inmunoglobulina intravenosa por tres días consecutivos e iniciamos el tratamiento con metilprednisolona con una dosis de 2 mg/kg/día. Las lesiones en la piel no empeoraron y cicatrizaron dentro de una semana. Lentamente se disminuyó la dosis de corticoesteroides. El paciente no tuvo problemas en los tratamientos ulteriores. Recibió un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas y no presentó enfermedad injerto contra huésped. Todavía continúa en seguimiento.

DISCUSIÓN

La NET y el SSJ son dos reacciones mucocutáneas raras pero potencialmente mortales que se caracterizan porque los pacientes presentan ampollas en la piel, dermatosis exfoliativas y erosiones en la mucosa.^{5,6} Se consideran dos extremos del mismo espectro en el que el desprendimiento de < 10% de la superficie corporal total define el SSJ mientras que un desprendimiento de > 30% define la NET. Los casos intermedios se clasifican como síndrome de superposición SSJ/NET.² Frecuentemente, la piel duele a la palpación, la presión lateral produce la descamación de la epidermis desde la dermis que se conoce como signo de Nikolsky.^{1,7} Aunque principalmente la piel está comprometida, también pueden estar afectados múltiples aparatos o sistemas como el cardiovascular, pulmonar, gastrointestinal y urinario.⁸⁻¹⁰ En este caso, el paciente desarrolló el espectro completo de la enfermedad, con compromiso de todas las mucosas y de la piel afectando menos del 10% de la superficie corporal. Durante el período de enfermedad aguda, el paciente sufrió insuficiencia cardíaca aguda y hemorragia gastrointestinal. Tuvo cuatro factores positivos en total (frecuencia cardíaca > 120, urea sérica > 28 mg/dl, bicarbonato sérico < 20 mEq/L y cáncer) según el puntaje SCORTEN, lo que corresponde a una tasa de mortalidad del 58,3%.

El mecanismo fisiopatológico no se comprende totalmente, pero se cree que la reacción de hipersensibilidad inmunomediada es predominante. Debido a la muerte por apoptosis de los queratinocitos, el paciente presenta necrosis epidérmica generalizada. La unión de Fas (CD95), un receptor de la membrana presente en los queratinocitos, al

FIGURE 3. *Úlceras orales*



ligando FAS (CD95L) deriva en la apoptosis de los queratinocitos.^{1,11} La exposición a fármacos es la causa de la gran mayoría de los casos. Los fármacos frecuentemente involucrados son los antibióticos, los antiinflamatorios no esteroideos y los anticonvulsivos.^{12,13} El metotrexato es un quimioterápico antifolato que comúnmente se usa para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda. Los efectos adversos más frecuentes del metotrexato son la hepatotoxicidad, la estomatitis ulcerosa, la insuficiencia renal y las reacciones cutáneas.¹⁴ El exantema tipo SSJ en nuestro paciente se relacionó con la administración del metotrexato y se manifestó después de la segunda exposición al fármaco, lo cual apoya el mecanismo de acción inmunitario. El diagnóstico del SSJ se basa en las características clínicas y no hay criterios diagnósticos universalmente aceptados. No es necesario tomar biopsias de piel sistemáticamente pero las características histológicas pueden confirmar el diagnóstico, tal como sucedió en este caso.

El control y el tratamiento del SSJ y la NET son principalmente conservadores.

El tratamiento consiste en tres etapas: interrumpir la administración del fármaco o de los fármacos causal(es), adoptar un tratamiento de apoyo de inmediato y administrar un fármaco específico para detener la evolución del cuadro. El tratamiento de apoyo incluye el monitoreo de líquidos y electrolitos, el aislamiento, el soporte nutricional y el control de la infección. No se han realizado estudios clínicos controlados aleatorizados sobre el tratamiento específico de SSJ/NET porque son enfermedades raras y están asociadas a una tasa alta de mortalidad. La inmunoglobulina intravenosa puede ser un tratamiento eficaz por la inhibición directa de la interacción entre FAS y el ligando FAS.^{2,15} Además, se ha propuesto el uso de corticoesteroides como estrategia terapéutica. El mecanismo principal de la acción que se desea obtener es la modificación de casi todos los componentes de la respuesta inflamatoria e inmunitaria. Todavía no se conoce con certeza en qué momento se debe administrar el corticoesteroide, el tipo, la posología y la duración del tratamiento.^{3,15} En nuestro paciente el tratamiento con inmunoglobulina intravenosa y corticoesteroides fue eficaz. Después del período de cicatrización, debimos administrar metotrexato nuevamente debido al grupo de riesgo del paciente. Posteriormente a la tercera exposición al metotrexato, el paciente tuvo una forma de reacción más leve debido a la

administración de inmunoglobulina intravenosa y de corticoesteroides antes de la infusión profiláctica.

Para concluir, el SSJ y la NET son enfermedades raras con tasas de morbimortalidad altas. El diagnóstico temprano y la administración del tratamiento adecuado pueden mejorar el pronóstico. Aunque no se recomienda la reexposición al fármaco responsable después de presentar SSJ/NET, si su uso es fundamental, tal como en este caso, se puede administrar el tratamiento combinado de inmunoglobulina intravenosa y corticoesteroides. ■

REFERENCIAS

- 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.e1-13.
- Harr T, French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2010;5:39.
- Bastuji-Garin S, Fouchar N, Bertocchi M, et al. SCORTEN: A severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2000;115(2):149-53.
- Gerull R, Nelle M, Schaible T. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: A review. *Crit Care Med* 2011;39(6):1521-32.
- Naldi L, Crotti S. Epidemiology of cutaneous drug-induced reactions. *G Ital Dermatol Venereol* 2014;149(2):207-18.
- French LE, Prins C. Toxic epidermal necrolysis. En: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, eds. *Dermatology*. Edinburgh: Mosby; 2003. Págs.323-31.
- Grando SA, Grando AA, Glukhenky BT, et al. History and clinical significance of mechanical symptoms in blistering dermatoses: a reappraisal. *J Am Acad Dermatol* 2003;48(1):86-92.
- Hung CC, Liu WC, Kuo MC, et al. Acute renal failure and its risk factors in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Am J Nephrol* 2009;29(6):633-8.
- Lebargy F, Wolkenstein P, Gisselbrecht M, et al. Pulmonary complications in toxic epidermal necrolysis: a prospective clinical study. *Intensive Care Med* 1997;23(12):1237-44.
- Michel P, Joly P, Ducrotte P, et al. Ileal involvement in toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome). *Digest Dis Sci* 1993;38(10):1938-41.
- Wong A, Malvestiti AA, Silva Hafner MF. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2016;62(5):468-73.
- Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The Euro-SCAR-study. *J Invest Dermatol* 2008;128(1):35-44.
- Levi N, Bastuji-Garin S, Mockenhaupt M, et al. Medications as risk factors of Stevens-Johnson syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in children: A pooled analysis. *Pediatrics* 2009;123(2):e297-304.
- Gaies E, Jebabli N, Trabelsi S, et al. Methotrexate side effects: review article. *J Drug Metab Toxicol* 2012;3:125.
- Schwartz RA, McDonough PH, Lee BW. Toxic epidermal necrolysis: Part II. Prognosis, sequelae, diagnosis, differential diagnosis, prevention, and treatment. *J Am Acad Dermatol* 2013;69(2):187.e1-16.